

Behandlungsergebnisse bei hormoneller Wachstumsbremsung im Kindesalter

von

Dr. Reinhard Herbert Schwarz

aus

Reuth / Erbendorf

1976

1977 № 27



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546220_0020

Aus der Kinderklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

Behandlungsergebnisse bei hormoneller Wachstumsbremsung im Kindesalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg



vorgelegt

von

Dr. Reinhard Herbert Schwarz

aus

Reuth / Erbendorf

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:

Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent:

Priv.-Doz. Dr. H. U. Tietze

Korreferent:

Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 11. 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Methodik	4
2.1. Zu Methoden der Darstellung	6
3. Ergebnisse	8
3.1. Ergebnisse bei Mädchen	9
3.1.1. Einfluß der Therapie auf die Größenzunahme	9
3.1.2. Einfluß der Therapie auf die Skelettreifung	12
3.1.3. Einfluß der Therapie auf die Wachstumsprognose	14
3.1.4. Einfluß der Therapie auf das Verhältnis Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters	20
3.1.5. Einfluß der sexuellen Entwicklungs- stufe bei Behandlungsbeginn auf den Verlauf der Therapie	23
3.1.6. Einfluß der Therapie auf den Einzel- fall	24
3.1.6.1. Beispiel für den Verlauf der Östrogentherapie bei einem Mädchen mit noch <u>nicht</u> ein- getretener Menarche zu Be- ginn der Behandlung	24
3.1.6.2. Beispiel für den Verlauf der Östrogentherapie bei einem Mädchen <u>mit</u> eingetretener Menarche zu Beginn der Be- handlung	27
3.1.7. Nebenwirkungen	28

	Seite
3.1.7.1. Nebenwirkungen bei Patientinnen mit noch <u>nicht</u> eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn	28
3.1.7.2. Nebenwirkungen bei Patientinnen <u>mit</u> eingetretener Menarche zu Beginn der Behandlung	28
3.2. Ergebnisse bei Knaben	30
3.2.1. Einfluß der Therapie auf die Größenzunahme	32
3.2.2. Einfluß der Therapie auf die Skelettreifung	32
3.2.3. Einfluß der Therapie auf die Wachstumsprognose	32
3.2.4. Einfluß der Therapie auf das Verhältnis Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters	33
3.2.5. Einfluß der Therapie auf den Einzelfall	33
3.2.6. Nebenwirkungen	
4. Diskussion	
4.1. Diskussion der Untersuchungsergebnisse bei Mädchen	36
4.1.1. Gültigkeit der Wachstumsprognose?	36
4.1.2. Größeneinsparungen durch eine Östrogen-Therapie	38
4.1.3. Kontinuierliche oder diskontinuierliche Behandlung?	39
4.1.4. Östrogen-Dosierung und Behandlungsdauer	41
4.1.5. Optimales Alter für eine wirksame Größeneinsparung?	44

	Seite
4.1.6. Östrogeneinfluß auf das Längen- wachstum und die Skelettreifung	47
4.1.7. Nebenwirkungen	50
4.2. Diskussion der Untersuchungsergebnisse bei Knaben	52
5. Zusammenfassung	55
6. Tabellen	58
7. Literatur	I - VII

1. Einleitung und Problemstellung

Das Längenwachstum der Knochen wird von Sexualhormonen beeinflusst. So steht der pubertäre Wachstumsschub in engem Zusammenhang mit der in dieser Entwicklungsphase gesteigerten Produktion von Sexualhormonen.

Da die Sexualhormone nicht nur das Knochenwachstum, sondern mehr noch die Knochenreifung und schließlich den Schluß der Wachstumsfugen beschleunigen, führen sie letztlich zu einer Beendigung des Längenwachstums.

Bei Anwendung von Sexualhormonen in hoher Dosierung kommt es infolge vorzeitigen Schlusses der Epiphysenfugen auch zu einer vorzeitigen Beendigung des Längenwachstums und somit zu einer Reduzierung der Endgröße.

Das klassische Beispiel für den Effekt von Sexualhormonen in hoher Konzentration auf Längenwachstum und Knochenreifung ist das Adrenogenitale Syndrom:

Durch erhöhte Produktion von Androgenen in der Nebennierenrinde kommt es bei den betroffenen Kindern zunächst zu einem beschleunigten Längenwachstum, dann aber oft schon im Alter von 8 bis 10 Jahren infolge vorzeitigen Schlusses der Epiphysenfugen zu einem endgültigen Wachstumsstillstand. Die Endgröße dieser Patienten ist deshalb trotz des relativen Großwuchses ausgesprochen klein.

Für die Östrogene läßt sich ein entsprechend eindrucksvolles Beispiel nicht anführen. Zwar findet man bei der pubertas praecox der Mädchen ebenfalls einen vorzeitigen Wachstumsschub und einen vorzeitigen Wachstumsstillstand mit relativ kleiner Endgröße, es ist aber zu berücksichtigen, daß es sich bei der pubertas praecox der Mädchen nicht nur um ein

vorzeitiges Einsetzen der Östrogenproduktion handelt, sondern daß es gleichzeitig auch zu einer Steigerung der NNR-Aktivität (Adrenarche) und damit zu einer vermehrten Androgenproduktion kommt.

Gleichwohl hat man schon in den Fünfziger Jahren versucht, bei großwüchsigen Mädchen durch hochdosierte Östrogengaben einen vorzeitigen Epiphysenschluß und damit Reduzierung der Endgröße zu erreichen (GOLDZIEHER, 1956).

Bei großwüchsigen Knaben, bei denen sich das Problem einer Verminderung der Endgröße verständlicherweise seltener stellte, wurden entsprechend Androgene in hoher Dosierung eingesetzt.

Der Einsatz von Östrogenen zur Wachstumsbremsung hat in jüngerer Zeit eine wesentliche wissenschaftliche Begründung erhalten:

WIEDEMANN und SCHWARTZ (1972) konnten nachweisen, daß das unter dem Einfluß des Wachstumshormons vor allem in der Leber gebildete Somatomedin, welches das eigentliche Wuchshormon darstellt (HALL, 1972), durch Östrogene (Äthinylöstradiol) gehemmt wird.

Somatomedin stellt ein Polypeptid dar, das den Einbau von Chondroitinschwefelsäure als wesentlichen Schritt der Chondrogenese fördert.

Inzwischen setzten viele Behandler Östrogene zur Wachstumsbremsung ein. Dabei wurde das Östrogen entweder *d i s - k o n t i n u i e r l i c h* (meist zyklisch), teils *k o n t i n u i e r l i c h* appliziert. Auch bei der kontinuierlichen Verabreichung von Östrogenen werden zur Erzielung einer Abbruchblutung heute zyklusgerecht Gestagene zugegeben. Von den Befürwortern der kontinuierlichen Östrogenapplikation (PRADER und sein Mitarbeiterkreis) wird

angeführt, daß es in den Östrogenpausen bei diskontinuierlicher Behandlungsform zu einer überschießenden Ausschüttung von Somatomedin kommen könnte.

Es stellte sich nun die Frage, ob mit einer diskontinuierlichen Behandlung eine ähnliche Größeneinsparung wie mit einer kontinuierlichen zu erzielen sei. Eine diskontinuierliche Therapie hätte den Vorteil, den physiologischen Verhältnissen etwas näher zu kommen, als eine kontinuierliche Behandlung. Zudem können bei einer diskontinuierlichen Therapie handelsübliche Kalenderpackungen von Östrogen-Gestagen-Sequentialpräparaten eingesetzt werden, was die praktische Durchführung der Therapie, vor allem für die Patienten, sehr erleichtert.

Außer der Frage "kontinuierliche oder diskontinuierliche Behandlung"? ist heute auch noch umstritten, mit welcher Dosierung und Behandlungsdauer von Sexualhormonen man bei großwüchsigen Kindern das Längenwachstum bremsen kann. Gibt es Grenzwerte in dem Sinn, daß über bestimmte Östrogen-Gesamtdosen hinaus keine weitere Verminderung der vorherberechneten Endgröße mehr erzielt werden kann?

Ebenso wie die optimale Östrogendosierung und das geeignetste Östrogenpräparat ist umstritten, in welchem Alter bzw. Reifestadium man die Behandlung am besten beginnt oder bis zu welchem Alter eine Behandlung überhaupt noch einen Sinn hat. Besondere Aktualität gewann die Frage des Alters und der Dosis als zur Diskussion stand, ob bei noch wachsenden Mädchen die Östrogen-Dosen von Antikonceptiva schon zu einer Wuchshemmung ausreichen.

Zur Klärung dieser Fragen sollten die folgenden Untersuchungen einen Beitrag leisten.

2. Methodik

Die Indikation für eine hormonelle Behandlung sahen wir in einer prospektiven Endgröße von über 180 cm bei den Mädchen und über 200 cm bei den Knaben. Vor dem Beginn der Behandlung erfolgte eine eingehende Untersuchung der Kinder und eine Beratung der Eltern.

Insbesondere wurden die Eltern auf mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Therapie hingewiesen (evtl. spätere Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit, Thrombosegefahr, Migräne, Sehstörungen). Die Eltern mußten sich durch ihre Unterschrift zu der Behandlung bereit erklären.

Wir führten unsere Untersuchungen mit 26 Mädchen und 6 Knaben durch. Eine Behandlung erfolgte bei 15 Mädchen, für die eine Endgröße von im Mittel 186,8 cm errechnet worden war. 11 unbehandelte Mädchen dienten als Kontrollgruppe.

Sowohl die Gruppe der behandelten als auch die der unbehandelten Mädchen bestand etwa zur Hälfte aus Mädchen, bei denen die Menarche bis zur Erst-Untersuchung noch nicht eingetreten war, zur Hälfte aus Mädchen nach der Menarche.

Das Alter der behandelten wie auch der unbehandelten Teilgruppe bei Behandlungsbeginn bzw. bei der Erst-Untersuchung war etwa gleich, nämlich 13,4 bzw. 13,3 Jahre. Die nach der Erst-Untersuchung vorherberechnete Endgröße bei den 3 behandelten Knaben betrug im Mittel 204 cm bei einem mittleren Alter von 14,2 Jahren, gegenüber einer vorherberechneten Endgröße von 197 cm und einem mittleren Alter von 12,9 Jahren bei der unbehandelten Kontrollgruppe (3 Knaben).

Die Größen-Bestimmung der Patienten erfolgte beim ersten Besuch und bei den etwa alle 4 Wochen stattfindenden Kontrollbesuchen am Vormittag, immer am selben Meßgerät, immer durch denselben Untersucher. Röntgenaufnahmen des

linken Handskelettes wurden bei der Erst-Untersuchung und dann in einem Abstand von 1/4 bis 1/2 Jahr vorgenommen. Das aktuelle Knochenalter und die zu erwartende Endgröße bestimmte immer derselbe, auf diesem Gebiet erfahrene Röntgenologe anhand des Atlas von GREULICH und PYLE (1959) und der Tabellen von BAYLEY und PINNEAU (1952). Zur Beurteilung der Geschlechtsentwicklung zu Beginn und während der Behandlung dienten die Pubertätsstadien nach TANNER (1962).

Die Behandlung der Mädchen erfolgte wegen der bequemen Darreichungsform mit Kalenderpackungen. Wir verabreichten zyklische Östrogen-Gestagen-Präparate (MENOQUENS[®] ¹ bzw. KOMBIQUENS[®] ²), die als Östrogen Äthinylöstradiol enthielten.

Im 1. Behandlungsmonat betrug die Dosis 1 Tbl./Tag, im 2. Monat 2 und ab dem 3. Monat 3 Tbl./Tag. In Einzelfällen wurde die Dosis bis auf 4 Tbl./Tag gesteigert.

Wir setzten Äthinylöstradiol vor allem deshalb ein, weil WIEDEMANN und SCHWARTZ (1972) nachwiesen, daß dieses Östrogen den Somatomedinspiegel im Serum absenken konnte. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 1 Jahr.

Die Behandlung der Knaben erfolgte hauptsächlich mit dem Testosteron-Depot-Präparat (TESTOVIRON[®] ³). In Abständen von 14 bzw. 8 Tagen wurden 250 mg i. m. gespritzt. Bei einem Patienten wurde zu Beginn der Behandlung PROVIRON[®] ⁴ in einer Dosis von 2 bis 4 Tbl./Tag a 25 mg appliziert. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 1,5 Jahre.

-
- 1: Zusammensetzung: 16 Tbl. zu 0,1 mg Äthinylöstradiol, 5 Tbl. zu 0,1 mg Äthinylöstradiol + 1 mg Megestrolacetat
 - 2: Zusammensetzung: 16 Tbl. zu 0,1 mg Äthinylöstradiol und 0,1 mg Megestrolacetat, 7 Tbl. zu 0,1 mg Äthinylöstradiol und 1,0 mg Megestrolacetat u. 5 Tbl. ohne Wirksubstanzen.
 - 3: Zusammensetzung: 250 mg Ampullen, 1 ml enthält: Testosteronönanthrat 250 mg
 - 4: Zusammensetzung: Tbl. zu 25 mg, 1 Tbl. enthält: 17 β - Hydroxy- 1 α - methyl- 5 α - androstan- 3- on.

2.1. Zu Methoden der Darstellung

Bei der Auswertung des Einflusses unserer Therapie auf die einzelnen Parameter (z. B. Knochenalter, Größenzunahme), hatten wir es mit 3 Größen zu tun, von denen 2 voneinander abhängig sind, nämlich die Dosis des Medikaments und die Behandlungszeit mit der jeweiligen Dosis. Einerseits war die relativ geringe Anzahl von behandelten Mädchen sowohl insgesamt als auch mit den einzelnen Dosen ungleich lang behandelt worden, andererseits wollten wir aber, getrennt für die beiden Teilgruppen, Mädchen ohne und mit eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn, charakteristische Verlaufsformen von wichtigen Parametern trotz der z. T. starken individuellen Schwankungen herausarbeiten.

Um diese Verlaufsformen grafisch wiedergeben zu können, verwendeten wir unter anderem auch die Darstellungsform des Ereignisfeldes: alle im zweidimensionalen Koordinatensystem erhaltenen Einzelwerte liegen in einem Ereignisfeld. Die Verbindung der am weitesten abliegenden Einzelereignisse entspricht den Grenzen eines Ereignisfeldes.

Im Unterschied zur Darstellung mittels einer Regressionsgeraden ist es so möglich, evtl. auftretende Grenzwerte aufzuzeigen. Solche Grenzwerte traten bei dem Parameter Größenzunahme/Zunahme des Knochenalters in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis (Abb. 10) bzw. der Behandlungszeit (Abb. 11) auf.

Die Aufteilung der Mädchen in die beiden Teilgruppen: Mädchen vor und nach der Menarche zu Beginn der Behandlung ergab grafisch bei der Darstellung der einzelnen Parameter jeweils zwei Ereignisfelder (Abb. 2, 4, 8, 10, 11).

Die Unterteilung nicht nach dem chronologischen oder dem Knochenalter, sondern dem Kriterium der sexuellen Entwicklung: Eintritt der Menarche, führten wir aus folgenden Gründen durch:

Bei etwa der Hälfte der großwüchsigen Mädchen mit dem Wunsch nach Behandlung des Großwuchses war bei der ersten Untersuchung die Menarche bereits eingetreten. Da aber mit der Menarche eine vermehrte Östrogenproduktion einsetzt, der pubertäre Wachstumsschub sich in seinem abfallenden Teil befindet (UFER, 1972; SIMMONS u. GREULICH, 1943) und die Epiphysenfugen sich langsam schließen, ist es fraglich, ob durch eine Östrogentherapie noch eine Verminderung der errechneten Endgröße erreicht werden kann. Somit ist dieser Einschnitt: Menarche für unsere Untersuchungsabsichten wichtiger als das chronologische und das Knochenalter.

3. Ergebnisse

Aus der eingangs entwickelten Problemstellung ergibt sich somit folgendes Vorgehen bei der Auswertung der gewonnenen Ergebnisse:

- A) Einfluß der Dosis der von uns verwendeten Medikamente und der Behandlungszeit auf die
 - a) Skelettreifung (sie wird nach JOSS (1969) als Knochenalter gemessen)
 - b) die Größenzunahme, wobei beide Parameter zusammen die bei Behandlungsbeginn
 - c) errechnete Endgröße beeinflussen.
- B) Die Wirkung der Entwicklungsstufe des Patienten bei Behandlungsbeginn, d. h.
 - a) des chronologischen Alters
 - b) des Knochenalters
 - c) des sexuellen Alters (= Pubertätsstadium) auf die errechnete Endgröße.
- C) Die sich so ergebenden Veränderungen der Wachstumsprognose müssen anhand einer unbehandelten Kontrollgruppe, mit möglichst ähnlichen Eigenschaften wie die der behandelten Gruppe, auf ihre Richtigkeit geprüft werden.
- D) Nach dem Vorliegen der durch Vergleich mit der Kontrollgruppe gesicherten Einzelergebnisse läßt sich das Hauptanliegen unserer Arbeit beantworten, die Frage nämlich, ob sich mit einer *d i s k o n t i n u i e r l i c h e n* Östrogentherapie ähnliche Hemmungen des Wachstums erzielen lassen wie mit einer *k o n t i n u i e r l i c h e n*.

3.1. Ergebnisse bei Mädchen

3.1.1. Einfluß der Therapie auf die Größenzunahme

Bei den unbehandelten Mädchengruppen betrug die Größenzunahme bei Mädchen vor der Menarche im Mittel 4,63, bei Mädchen nach der Menarche 1,83 cm im Jahr (Abb. 1 und Tab. 2).

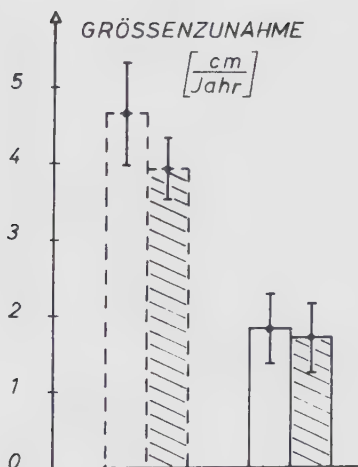


Abb. 1

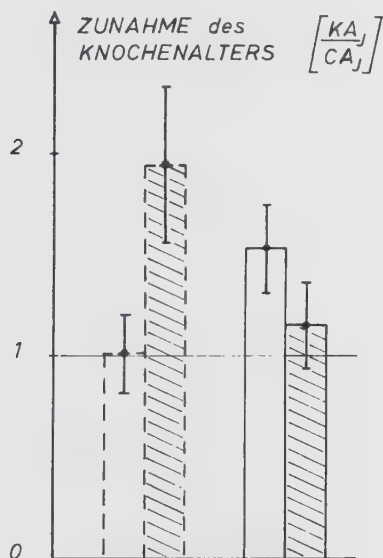


Abb. 3

Abb. 1 und 3:

Vergleich der Parameter Größenzunahme pro Jahr Behandlung (Abb. 1) und Zunahme des Knochenalters pro entsprechender Behandlungszeit (Abb. 3) bei unbehandelten (ohne Schraffur) und bei behandelten (mit Schraffur) Mädchen bzw. Mädchen vor (---) und nach (—) der Menarche mit Angabe von $\overline{s_x}$ ($\pm$).

Die behandelten Mädchen wuchsen demgegenüber nur 3,92 cm (ohne Menarche bei Behandlungsbeginn) bzw. 1,72 cm (mit Menarche bei Behandlungsbeginn) im Jahr (Abb. 1 und Tab. 1).

Somit ergibt sich durch die Therapie eine um 15,3 % verminderte Größenzunahme bei den Mädchen vor der Menarche. Bei den Mädchen nach der Menarche ist die Wirkung der Therapie wesentlich geringer; die Größenzunahme ist hier um 6,1 % vermindert. Die Größenzunahme durch die Östrogen-therapie ist bei den Mädchen vor der Menarche ebensowenig statistisch signifikant wie bei den Mädchen nach der Menarche (Abb. 1 und Tab. 1). Untersucht man den Einfluß einer zunehmenden Äthinylöstrogen-Dosis auf die Größenzunahme, so ergibt sich mit zunehmender Dosis für die Mädchen ohne Menarche zu Behandlungsbeginn ein stärkerer Abfall der Größenzunahme als für die Mädchen mit Menarche (Abb. 2). Dabei entsprechen sich im Mittel in etwa die Äthinylöstradiol-Dosen bei den beiden Teilgruppen der behandelten Mädchen: 60,9 mg bei den jüngeren Mädchen ohne bzw. 68,6 mg bei den älteren mit eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn.

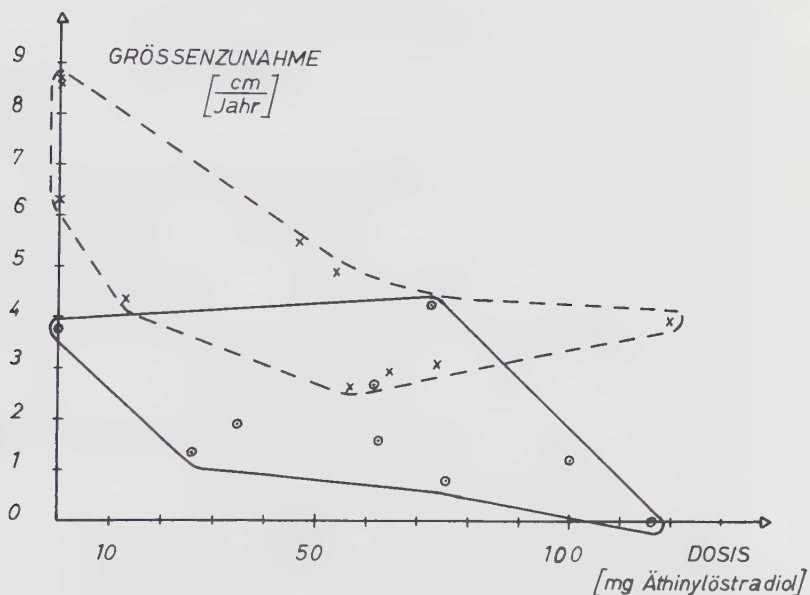


Abb. 2:

Abhängigkeit der Grössenzunahme pro Jahr Behandlungszeit von einer zunehmenden Äthinylöstradiol-Dosis bei Mädchen vor (X, ---) und nach (O, —) der Menarche. Bei den auf der Ordinate liegenden Meßpunkten handelt es sich um Werte vor Behandlungsbeginn.

3.1.2. Einfluß der Therapie auf die Skelettreifung

Eng mit dem Längenwachstum des Skelettes ist die Reifung desselben verbunden. Unter Skelettreifung verstehen wir den zeitlichen Ablauf des Auftretens der Knochenkerne, der Formentwicklung dieser Kerne und des Schlusses der Epiphysenfugen. Ist die Skelettreifung verfrüht, d. h. zeigt das Knochenalter einen Vorsprung gegenüber dem Längenalter, so wird der Schluß der Wachstumsperiode früher einsetzen, was die definitive Körperlänge herabsetzt (JOSS, 1969).

Das Fortschreiten der Skelettreifung lief bei der Gruppe der unbehandelten Mädchen vor der Menarche im Mittel synchron mit dem Fortschreiten des chronologischen Alters: 1,0 (Zunahme des Knochenalters / Zunahme des chronologischen Alters in Jahren = $\left[\frac{KA}{CA_J} \right]$). Demgegenüber entwickelte sich das Knochenalter bei den behandelten Mädchen vor der Menarche fast doppelt so schnell (1,94 $\left[\frac{KA}{CA_J} \right]$).

Nimmt also das Knochenalter bei den jüngeren Mädchen durch die Äthinylöstrogen-Therapie statistisch signifikant zu, so ist dies bei den im Mittel um 1,63 Jahre älteren Mädchen mit Menarche zu Behandlungsbeginn nicht der Fall (Abb. 3 und Tab. 1 u. 2): Das Knochenalter schreitet bei den Mädchen der unbehandelten Gruppe im untersuchten Zeitraum etwa 1 1/2 mal so schnell fort wie das chronologische Alter (1,53 $\left[\frac{KA}{CA_J} \right]$), während bei den behandelten Mädchen die Skelettreifung nur unbedeutend schneller fortschreitet (1,15 $\left[\frac{KA}{CA_J} \right]$) als das chronologische Alter.

Dieses unterschiedliche Verhalten der jüngeren Mädchen ohne Menarche und der älteren Mädchen mit

Menarche zu Behandlungsbeginn wird ebenso deutlich, wenn man getrennt für diese beiden Gruppen den Einfluß der steigenden Östrogendosis verfolgt (Abb. 4). Es ergibt sich dabei folgender Trend:

Das Knochenalter beschleunigt sich mit zunehmender Äthinylöstrogen-Dosis bei den jüngeren Mädchen, während sich bei den älteren Mädchen eine solche Abhängigkeit von der zunehmenden Dosis in der Abszisse nicht feststellen läßt.

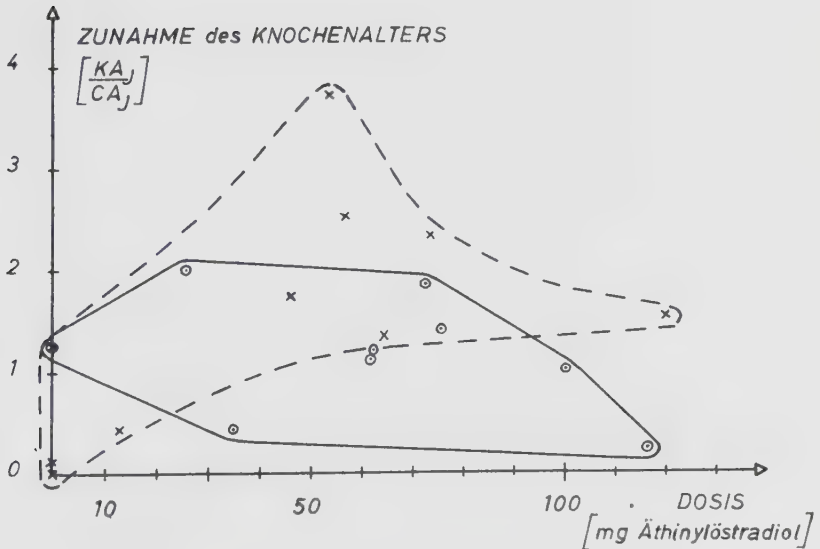


Abb. 4:

Abhängigkeit der Zunahme des Knochenalters pro entsprechende Behandlungszeit von einer zunehmenden Äthinylöstradiol-Dosis bei Mädchen vor (X, ---) und nach (O, —) der Menarche. Bei den auf der Ordinate liegenden Maßpunkten handelt es sich um Werte vor Behandlungsbeginn.

3.1.3. Einfluß der Therapie auf die Wachstumsprognose

Entscheidend verantwortlich für eine Änderung der zu Beginn der Behandlung errechneten endgültigen Größe sind gleichermaßen die Beschleunigung oder Verzögerung des Längenzuwachses und der Skelettreifung, da die Endgröße das Produkt von Wachstumsgeschwindigkeit und Wachstumsdauer darstellt, wobei letztere durch den Schluß der Epiphysen beendet wird. Aus dieser Änderung der prospektiven Endgrößen ist somit der Erfolg oder Nichterfolg einer Behandlung ersichtlich. Die Abbildung 5 zeigt diese Änderungen für behandelte und unbehandelte Mädchen vor und nach der Menarche zu Behandlungsbeginn.

a) Mädchen vor der Menarche

Bei den unbehandelten Mädchen stieg die vorausberechnete Endgröße im Beobachtungszeitraum (im Mittel: 1 Jahr) im Mittel um 1,0 cm an.

Bei den behandelten Mädchen fiel der entsprechende Wert dagegen im Mittel um 5,68 cm ab.

Bei Berücksichtigung des Wertes bei der Kontrollgruppe ergibt sich somit eine statistisch gesicherte Verringerung um im Mittel 6,68 cm.

b) Mädchen nach der Menarche

Bei der unbehandelten Kontrollgruppe verringerte sich die zu Behandlungsbeginn vorherberechnete Größe im Beobachtungszeitraum im Mittel um 1,3 cm, bei der behandelten Gruppe um 2,16 cm.

Es resultiert somit eine statistisch nicht gesicherte Abnahme der vorherberechneten Endgröße von 0,85 cm.

Allerdings ist zu bedenken, daß in der Gruppe der behandelten Mädchen der Beobachtungszeitraum durch den unterschiedlichen Beginn der Behandlung sehr stark schwankte, und zwar zwischen 0,23 und 1,87 Jahren. Es stellte sich deshalb die Frage, ob der Mittelwert einer so inhomogenen Gruppe überhaupt aussagekräftig sei.

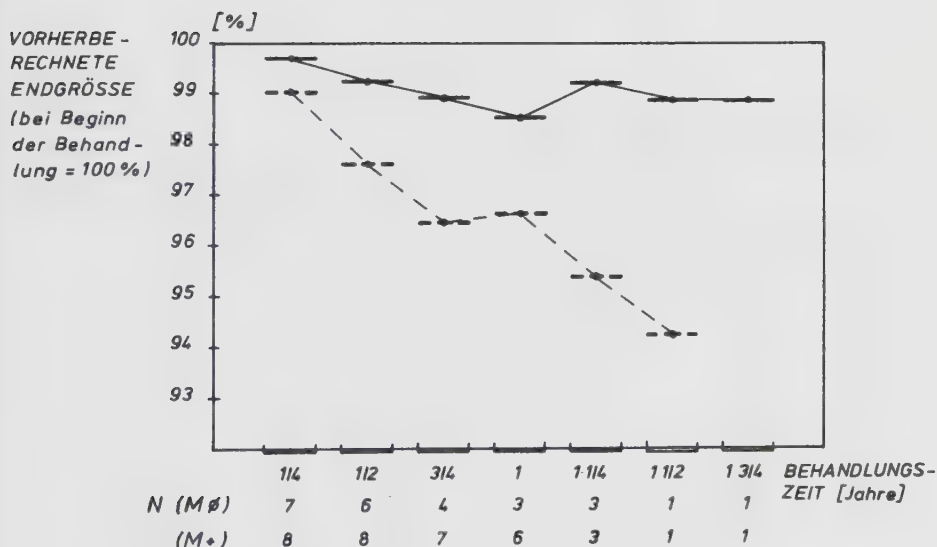


Abb. 6:

Abnahme der vorherberechneten Endgröße (bei Beginn der Behandlung = 100 %) in Abhängigkeit von 1/4 jährlichen Behandlungsabschnitten bei Mädchen vor (---) und nach (—) der Menarche.

N: Anzahl der Mädchen in den jeweiligen Behandlungsabschnitten.

Unterteilt man den Beobachtungszeitraum bei den behandelten Mädchen in 1/4 jährliche Abschnitte und zeichnet die jeweilige vorherberechnete Endgröße (= 100 % bei Beginn der Behandlung), getrennt nach den Gruppen: Mädchen vor und nach der Menarche, auf, so ergibt sich das in Abbildung 6 dargestellte Bild. Die Abnahme der vorherberechneten Endgröße verläuft bei den Mädchen vor der Menarche wesentlich steiler als bei denjenigen nach der Menarche.

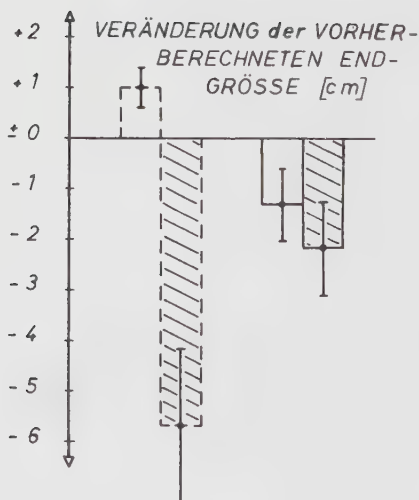


Abb. 5

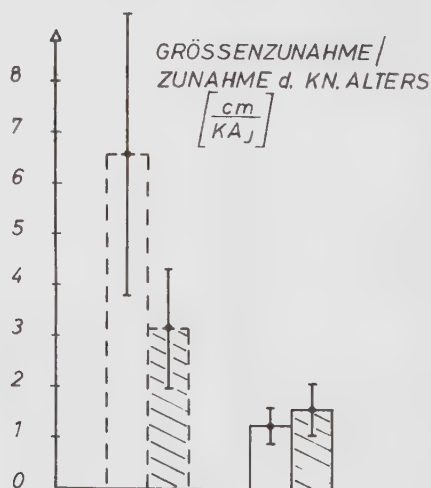


Abb. 9

Abb. 5 und 9:

Vergleich des Parameters: Veränderung der vorherberechneten Endgröße (Abb. 5) und des Quotienten Grössenzunahme / Zunahme des Knochenalters (Abb. 9) bei unbehandelten (ohne Schraffur) und bei behandelten (//) Mädchen, bzw. Mädchen vor (---) und nach (—) der Menarche mit Angabe von $s_{\bar{x}}$ (I).

Berücksichtigt man die wesentlich geringere Östrogen-Dosierung zu Beginn der Behandlung und die unterschiedliche Dosierung bei den einzelnen Mädchen, bildet also den Quotienten aus der jeweiligen Abnahme der vorherberechneten Endgröße im Quartal und der entsprechenden Äthinylöstrogen-Dosis, so zeigt sich bei den Mädchen vor der Menarche die wesentlich stärkere Abnahme des oben genannten Quotienten im 1. Quartal gegenüber den folgenden Quartalen (Verhältnis ca. 1 : 2,7).

Das ist für die Mädchen nach der Menarche nicht abzulesen (Abb. 7). Gegenüber den Mädchen nach der Menarche vermindert sich bei denjenigen vor der Menarche obiger Quotient sogar im Verhältnis 1 : 4,4 (siehe auch Tab. 3).

Die zuletzt betrachtete Darstellung zeigt somit die wesentlich stärkere Empfindlichkeit der jüngeren Mädchen auf eine bestimmte Östrogen-Dosis besonders zu Beginn einer Östrogentherapie.

Dieses zumindest wesentlich geringere Ansprechen der älteren Mädchen auf die Therapie läßt sich auch in Abhängigkeit von der Östrogen-Dosis darstellen (Abb. 8). Mit zunehmender Dosis in der Abszisse verringert sich die errechnete Endgröße bei den jüngeren Mädchen schneller als bei den älteren. Somit zeigt sich auch in dieser Darstellungsart die größere Empfindlichkeit der jüngeren Mädchen ohne Menarche für eine Östrogentherapie.

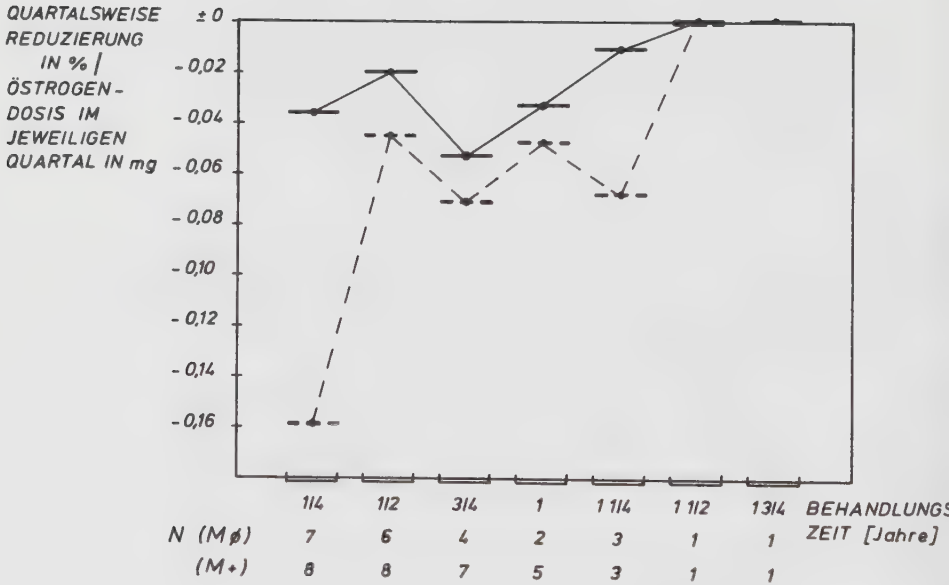


Abb. 7:

Prozentuale Verminderung der zu jedem Quartalsbeginn neu berechneten Endgröße in Relation zur jeweiligen Östrogendosis im Quartal [% Reduzierung / mg Äthinylöstradiol] bei Mädchen vor (---) und nach (—) der Menarche.

N: Anzahl der Mädchen in den jeweiligen Behandlungsabschnitten.

Trennt man die behandelten Mädchen in solche, die sich bei Beginn der Behandlung noch innerhalb des 1. Jahres und solche, die sich im 2. Jahr (oder in einem Fall im 3. Jahr) seit der Menarche befinden (= 1. bzw. 2. gynäkolog. Jahr), so ergibt sich im Beobachtungszeitraum für erstere (4 Mädchen) eine mittlere Verringerung der Wachstumsprognose von 0,82, bei letzteren (4 Mädchen) eine von 3,5 cm.

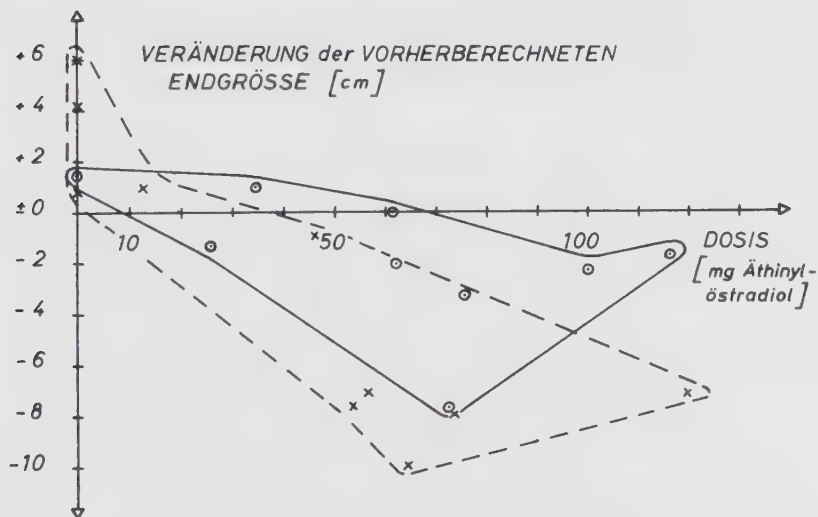


Abb. 8:

Abhängigkeit der Veränderung der vorherberechneten Endgröße von einer zunehmenden Äthinyl-östradiol-Dosis bei Mädchen vor (X, ---) und nach (O, —) der Menarche. Bei den auf der Ordinate liegenden Meßpunkten handelt es sich um Werte vor Behandlungsbeginn.

3.1.4. Einfluß der Therapie auf das Verhältnis Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters

Die vorherberechnete Endgröße wird sich um so mehr vermindern, je weniger Längenwachstum im untersuchten Zeitraum stattfindet und je mehr die Skelettreifung zunimmt. Die errechnete Endgröße wird sich also um so mehr vermindern, je kleiner der Quotient Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters (Größenzunahme in cm / Zunahme des Knochenalters in Jahren = $\left[\frac{\text{cm}}{\text{KA}_J} \right]$) durch die Therapie wird. Welchen Einfluß die Therapie auf diesen Quotienten hat, wird in der Abbildung 9 dargestellt.

Bei den jüngeren Mädchen ohne Menarche sinkt der Quotient durch die Therapie stark ab (statistisch jedoch nicht gesichert), während bei den älteren Mädchen mit Menarche kein wesentlicher Einfluß durch die Östrogengaben festzustellen ist.

Dieses unterschiedliche Verhalten der jüngeren und älteren Mädchen wird ebenso deutlich, wenn man obigen Quotienten in Abhängigkeit von einer steigenden Äthinylöstrogen-Dosis grafisch darstellt.

Bei der Gruppe der jüngeren Mädchen ohne Menarche sinkt durch relativ geringe Östrogendosen (Abb. 10) bzw. Behandlungszeiten (Abb. 11) der für die Wachstumsprognose entscheidende Quotient rasch ab (bei 10 bis 20 mg Äthinylöstradiol und Behandlungszeiten von 2 bis 3 Monaten), bis er bei Äthinylöstradiol-Dosen von etwa 50 mg und einer Behandlungszeit von 6 Monaten anscheinend einem Grenzwert von 1 bis $3 \left[\frac{\text{cm}}{\text{Jahre}} \right]$ zustrebt.

Es läßt sich vermuten, daß eine "Sättigung" erreicht wird und dann kaum mehr obiger Quotient durch eine weitere Östrogentherapie verringert werden kann. Für eine sichere Aussage zu dieser Frage ist die Zahl der Fälle allerdings zu gering.

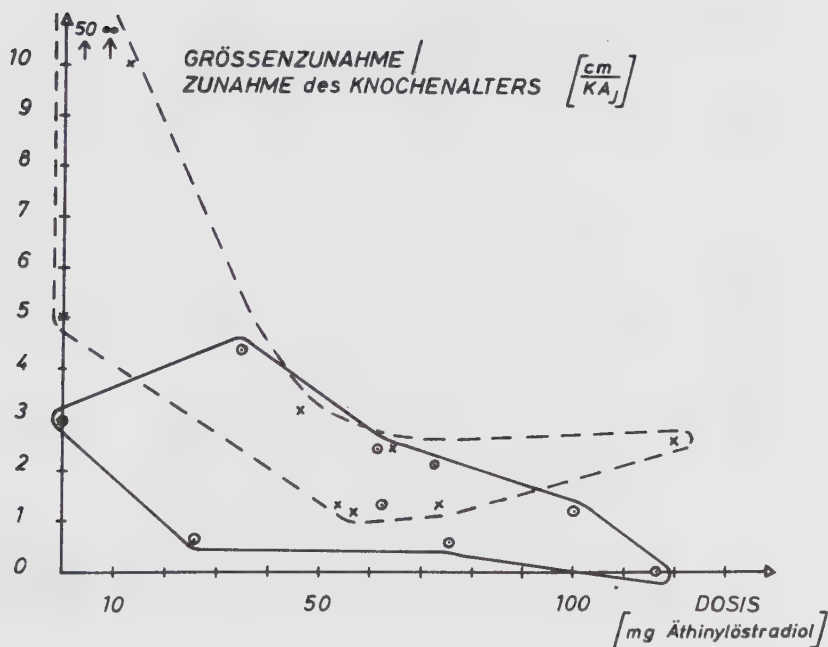


Abb. 10:

Abhängigkeit des Quotienten Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters von einer zunehmenden Äthinylöstrogen-Dosis bei Mädchen vor (x, ---) und nach (o, —) der Menarche. Bei den auf der Ordinate liegenden Meßpunkten handelt es sich um Werte vor Behandlungsbeginn.

Demgegenüber tritt bei der Gruppe der älteren Mädchen mit Menarche allenfalls ein langsames und viel geringeres Absinken des Quotienten ein. Ein Grenzwert ist nicht erkennbar.

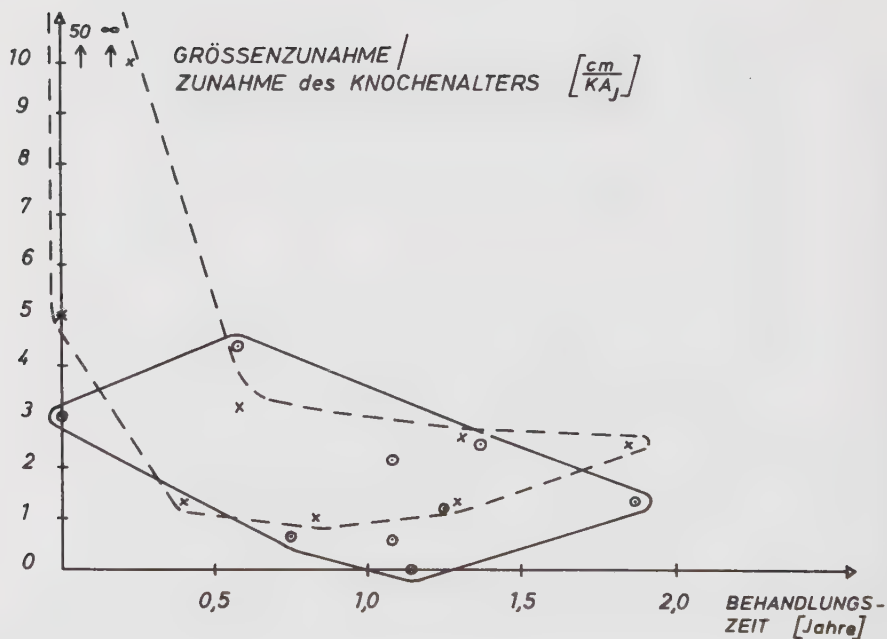


Abb. 11:

Abhängigkeit des Quotienten Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters von der Behandlungszeit bei Mädchen vor (x, ---) und nach (o, —) der Menarche. Bei den auf der Ordinate liegenden Meßpunkten handelt es sich um Werte vor Behandlungsbeginn.

Über die ganze Behandlungszeit gesehen steigt bei der Gruppe der behandelten jüngeren Mädchen die Geschwindigkeit der skelettalen Reife um das 1,9fache, die der Größenzunahme sinkt auf das 0,85fache im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Bei der Gruppe der älteren behandelten Mädchen sinkt sowohl die Geschwindigkeit der skelettalen Reife als die der Größenzunahme auf das 0,75 bzw. 0,94fache im Vergleich zur Kontrollgruppe.

3.1.5. Einfluß der sexuellen Entwicklungsstufe bei Behandlungsbeginn auf den Verlauf der Therapie

Die bisherigen Ergebnisse lassen das recht unterschiedliche Verhalten der beiden Teilgruppen: Mädchen ohne und mit eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn durch die Therapie erkennen. Während im Vergleich zu den Kontroll-Teilgruppen bei der 1. Teilgruppe die Zunahme des Knochenalters wesentlich mehr beschleunigt wird als sich die Größenzunahme verzögert und somit auch der Quotient Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters stark absinkt, verzögert sich bei den älteren Mädchen die Skelettreifung sogar etwas und ändern sich sowohl die Größenzunahme und obiger Quotient allenfalls unerheblich.

Würde man die von uns behandelten Mädchen nach dem chronologischen oder dem Knochenalter unterteilen und den Schnitt bei einem Alter von 13 Jahren bei Behandlungsbeginn legen, so würden sich die sich so ergebenden jüngeren und älteren Teilgruppen bei der Aufteilung nach dem Knochenalter

voll und bei der Gliederung nach dem chronologischen Alter nur mit einer Ausnahme mit den von uns tatsächlich gebildeten Teilgruppen nach dem Menarcheereintritt decken, so daß wir auf eine getrennte Betrachtung nach dem chronologischen und dem Knochenalter verzichteten.

3.1.6. Einfluß der Therapie auf den Einzelfall

Um den Einfluß der Östrogentherapie im Einzelfall zu zeigen, wählten wir aus der Gruppe der Mädchen ohne und mit eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn je ein Mädchen als Beispiel aus.

Die Abbildungen 12 und 13 stellen den Verlauf der Therapie in diesen beiden Fällen dar.

3.1.6.1. Beispiel für den Verlauf der Östrogen- therapie bei einem Mädchen mit noch nicht eingetretener Menarche zu Beginn der Be- handlung

Die Therapie beginnt erst fast ein halbes Jahr nach der ersten Untersuchung, nachdem sich in einer zweiten Auswertung einer neuen Handskelettaufnahme und anschließender Berechnung der Endgröße herausstellte, daß das Mädchen eine noch höhere Endgröße als bei der Erstuntersuchung, nämlich etwa 195 cm, erreichen wird (Abb. 12).

Die Östrogendosis (MENOQUENS[®]) wird von Zyklus zu Zyklus von einer auf 4 Tbl./Tag gesteigert. Mit dem Ansteigen der Östrogendosis kommt der Anstieg der vorherberechneten Endgröße zum Stillstand, fällt wieder ab und erreicht nach einer Behandlungszeit von etwa 14 Monaten einen niedrigeren Wert als bei

der ersten Untersuchung. Im Vergleich zur ersten Untersuchung wird so schließlich die prospektive Endgröße um 3 cm im Vergleich zum Wert bei Beginn der Östrogeneinnahme um 7,2 cm unterschritten.

Der Einfluß der Therapie kommt noch deutlicher zum Ausdruck in dem extrem starken Abfall des Quotienten Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters in der ersten Hälfte der Therapiezeit.

Der starke Abfall der letztgenannten Größen ist wiederum Ausdruck der stattfindenden Verzögerung der Größenzunahme und der Beschleunigung der Skelettreifung.

Um die Stellung dieses geschilderten Einzelfalles innerhalb der Teilgruppe der Mädchen mit noch nicht eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn beurteilen zu können, möchten wir noch folgendes ergänzen:

Mit einer Ausnahme entwickelt sich bei dieser Gruppe von Patientinnen die Reifung des Skelettes schneller als dem Fortschreiten des chronologischen Alters entspricht (bis 3,71 $\left[\frac{KA}{CA_j} \right]$), die Geschwindigkeit der Größenzunahme bewegt sich zwischen 2,64 und 5,49 $\left[\frac{cm}{Jahr} \right]$ (siehe Tab. 1).

Legende zu Abbildung 12 (Seite 26):

Einfluß einer Äthinylöstrogen-Therapie (MENOQUENS®) über ca. 15 Monate bei einem Mädchen (L.E.) vor der Menarche bei Behandlungsbeginn auf die Parameter vorherberechnete Endgröße (—•—), Größenzunahme (—X—), Zunahme des Knochenalters (—▲—) und Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters (—○—).

† und Schraffur: Verminderung der vorherberechneten Endgröße seit Beginn der Therapie.

↑ : Beginn der Therapie.

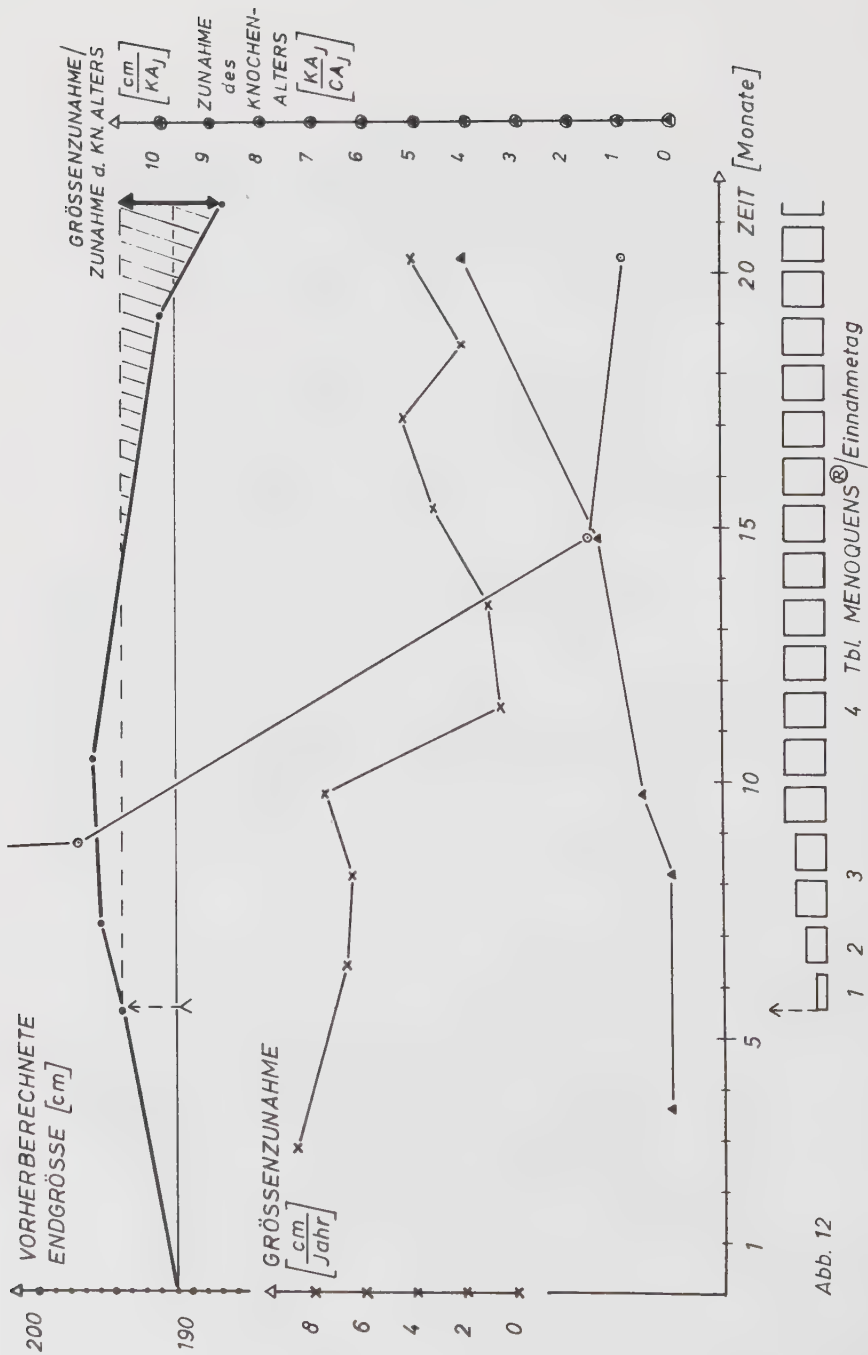


Abb. 12

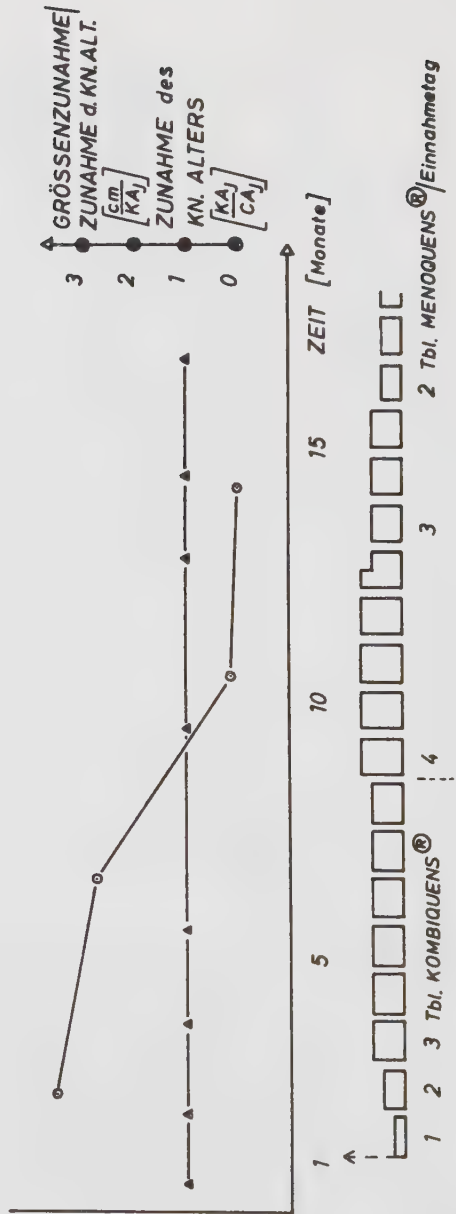
3.1.6.2. Beispiel für den Verlauf der Östrogen- therapie bei einem Mädchen mit eingetre- tener Menarche zu Beginn der Behandlung

Die bei der Erstuntersuchung errechnete Endgröße erhöht sich leicht um 1 cm, fällt dann aber nach der Erhöhung der Östrogendosis auf 4 Tbl./Tag um 2,3 cm unter die eingangs errechnete Endgröße. Die Geschwindigkeit der Skelettreifung ist in diesem Fall bei der Erstuntersuchung altersentsprechend und läuft auch während der Therapie völlig synchron ($= 1,0 \left[\frac{KA}{CA} \right]$) mit dem Fortgang des chronologischen Alters. Das Absinken der prospektiven Endgröße und der im Vergleich zum vorher geschilderten Fall wesentlich geringere Abfall des Quotienten Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters ist nur auf das im Laufe der Therapie eintretende Ausbleiben der Größenzunahme zurückzuführen.

Hier muß jedoch erwähnt werden, daß das zuletzt geschilderte Verhalten bei den Patientinnen mit eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn recht unterschiedlich ist. So bewegt sich die Geschwindigkeit der Größenzunahme zwischen 0 und $4,25 \left[\frac{cm}{Jahr} \right]$ und die der Skelettreifung zwischen 0,22 und $2,0 \left[\frac{KA}{CA} \right]$ (siehe Tab. 1).

Legende zu Abbildung 13 (Seite 28):

Einfluß einer Äthinylöstrogen-Therapie (KOMBIQUENS[®] und MENOQUENS[®]) über ca. 16 Monate bei einem Mädchen (H.J.) nach der Menarche bei Behandlungsbeginn auf die Parameter vorherberechnete Endgröße (----o--), Größenzunahme (---X-), Zunahme des Knochenalters (---▲-) und Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters (---o-).
 ↑ und Schraffur: Verminderung der vorherberechneten Endgröße seit Beginn der Therapie.
 ↑ : Beginn der Therapie.



3.1.7. Nebenwirkungen

3.1.7.1. Nebenwirkungen bei Patientinnen mit noch nicht eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn

Bei 4 der 7 behandelten Mädchen trat z. T. schon bei der Einnahme von 1 Tabl. anfänglich Schwindel oder Erbrechen auf. Nach diesen Anfangsbeschwerden gaben die Patientinnen eine gute Verträglichkeit an. 3 Mädchen hatten auch zu Beginn der Behandlung keine Beschwerden.

Bei dieser Gruppe wurden bei den Untersuchungen keine Striae oder verstärkte Venenzeichnungen beobachtet. Bei den Mädchen traten regelmäßig uterine Entzugsblutungen ein.

3.1.7.2. Nebenwirkungen bei Patientinnen mit eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn

Mit einer Ausnahme traten bei den 8 behandelten Mädchen anfangs Nebenwirkungen auf. Die Mädchen gaben nach den ersten Tabletteneinnahmen oder einige Tage nach Umstellung auf höhere Dosen folgende Beschwerden an: schlechte Laune, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen. Diese Beschwerden hörten nach einigen Tagen wieder auf, dann wurden die Medikamente ebenfalls gut vertragen.

In einem Fall trat während der Therapie für die Dauer einer Woche ein juckendes Exanthem mit einer Schwellung der Umgebung des Auges auf.

Eine Patientin gab an, daß ihre Müdigkeit und Antriebslosigkeit sich durch eine steigende Dosis von KOMBIQUENS[®] bis auf 3 Tbl./Tag zunehmend besserte und sie sich dann erst wohl fühlte. Bei einer anderen Patientin traten während der Therapie livide Striae am Gesäß auf, die nach dem Absetzen der Medikamente wieder verschwanden.

Bei den Mädchen, bei denen die Therapie abgesetzt oder unterbrochen wurde, trat z. T. eine sekundäre Amenorrhoe zwischen 6 Wochen und 2 Monaten ein. Danach gingen die Mensesblutungen normal weiter.

3.2. Ergebnisse bei Knaben

Leider standen uns nur sehr wenig Knaben sowohl zur Behandlung (3) als auch zur unbehandelten Kontrolle (3) zur Verfügung. Wegen dieser geringen Fallzahl verzichteten wir auf eine Darstellung in Form von Ereignisfeldern, wie wir das bei den Ergebnissen der größeren Zahl (15) von behandelten Mädchen durchführen konnten.

Wegen der geringen Anzahl kam auch eine Unterteilung anhand von bestimmten Entwicklungsmerkmalen (bei den Mädchen: Menarche vor Behandlungsbeginn eingetreten oder nicht) nicht in Frage. Bei der Kontrollgruppe fällt zudem ein Knabe durch sein relativ niedriges Alter (9,6 Jahre) etwas heraus (siehe Tab. 4).

Legende zu den Abbildungen 14, 15, 16 und 17 (Seite 31):

Vergleich der Parameter Größenzunahme pro Jahr Behandlung (Abb. 14), der Zunahme des Knochenalters pro entsprechender Behandlungszeit (Abb. 15), der Veränderung der vorherberechneten Endgröße (Abb. 16) und des Quotienten Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters (Abb. 17) bei unbehandelten (□) und behandelten (▨) Knaben mit Angabe der Streubreite (I).

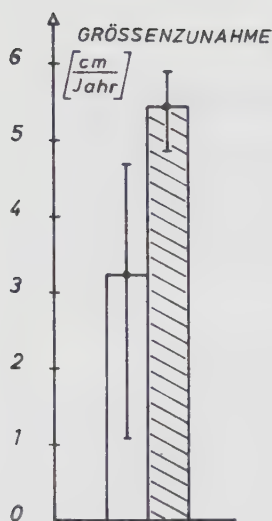


Abb. 14

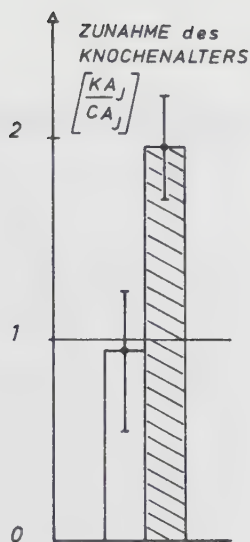


Abb. 15

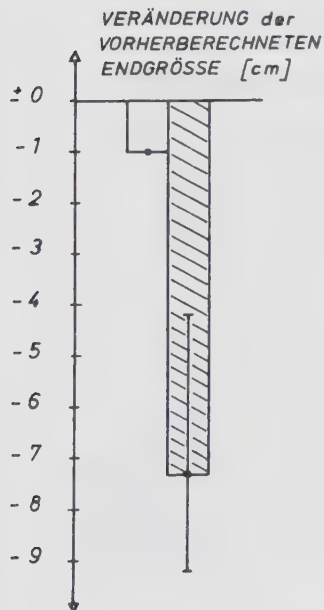


Abb. 16

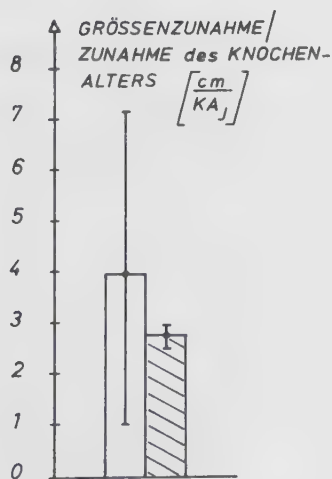


Abb. 17

3.2.1. Einfluß der Therapie auf die Größenzunahme

Die Größenzunahme war bei den mit TESTOVIRON[®] und z. T. mit PROVIRON[®] behandelten großwüchsigen Knaben wesentlich höher (statistisch signifikant) als bei den nicht behandelten (5,44 bzw. $3,22 \left[\frac{\text{cm}}{\text{Jahr}} \right]$).
(Abb. 14 u. Tab. 4)

3.2.2. Einfluß der Therapie auf die Skelettreifung

Bei den behandelten Knaben nahm durch die Therapie das Knochenalter im Mittel doppelt ($1,96 \left[\frac{\text{KA}}{\text{CAJ}} \right]$) so schnell zu wie dem Fortgang des chronologischen Alters entspricht, während bei der Kontrollgruppe die Reifung des Skelettes etwa synchron ($0,94 \left[\frac{\text{KA}}{\text{CAJ}} \right]$) mit dem Fortgang des chronologischen Alters verlief (Abb. 15 und Tab. 4). Dieses unterschiedliche Verhalten ist statistisch gesichert.

3.2.3. Einfluß der Therapie auf die Wachstumsprognose

Im Untersuchungszeitraum verringerte sich bei der Kontrollgruppe die vorherberechnete Endgröße um 1 cm gegenüber einer Verringerung von im Mittel 7,33 cm bei der Gruppe der behandelten Knaben.

Bei Berücksichtigung des Ergebnisses der Kontrollgruppe erzielten wir eine Verringerung von im Mittel 6,33 cm. Somit erreichten wir durch die Therapie mit TESTOVIRON[®] (bzw. PROVIRON[®]) bei einer mittleren Behandlungszeit von 12,8 Monaten und einer Dosis von 250 mg TESTOVIRON[®] in 8 bis 14tägigen Abständen (bzw. in einem Fall zu Beginn der Behandlung 2 bis 4 Monate lang 2 bis 4 Tbl. PROVIRON[®] / Tag) eine wesentliche, statistisch

gesicherte, Verringerung der zu erwartenden Endgröße in ähnlicher Höhe wie bei der Teilgruppe der Mädchen vor der Menarche (hier 5,68 cm) (Abb. 16 und Tab. 4).

3.2.4. Einfluß der Therapie auf das Verhältnis Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters

Da sich bei der Gruppe der behandelten Knaben im Vergleich zur Kontrollgruppe die Zunahme des Knochenalters wesentlich stärker beschleunigte als die Zunahme der Größe (um 110 bzw. 69 %) lag im Mittel das Verhältnis Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters bei der Gruppe der behandelten Knaben niedriger (statistisch nicht signifikant). Allerdings differieren diese Quotienten bei den 3 unbehandelten Knaben sehr (Abb. 17 und Tab. 4).

3.2.5. Einfluß der Therapie auf den Einzelfall

Etwa 8 Monate nach dem Einsetzen der Therapie und etwa 5 1/2 Monate nach der Erhöhung der TESTOVIRON[®] - Dosis auf 250 mg i. m./Woche) kann zum ersten Mal eine wesentliche Verminderung (- 8 cm) der zu erwartenden Endgröße errechnet werden (Abb. 18).

Legende zu Abbildung 18 (Seite 34):

Einfluß einer Therapie mit TESTOVIRON[®] über ca. 20 Monate bei einem Knaben (K.S.) auf die Parameter vorherberechnete Endgröße (---●-), Größenzunahme (---X-) und Zunahme des Knochenalters (---▲-).
↑ und Schraffur: Verminderung der vorherberechneten Endgröße seit Beginn der Therapie.
↑ : Beginn der Therapie.

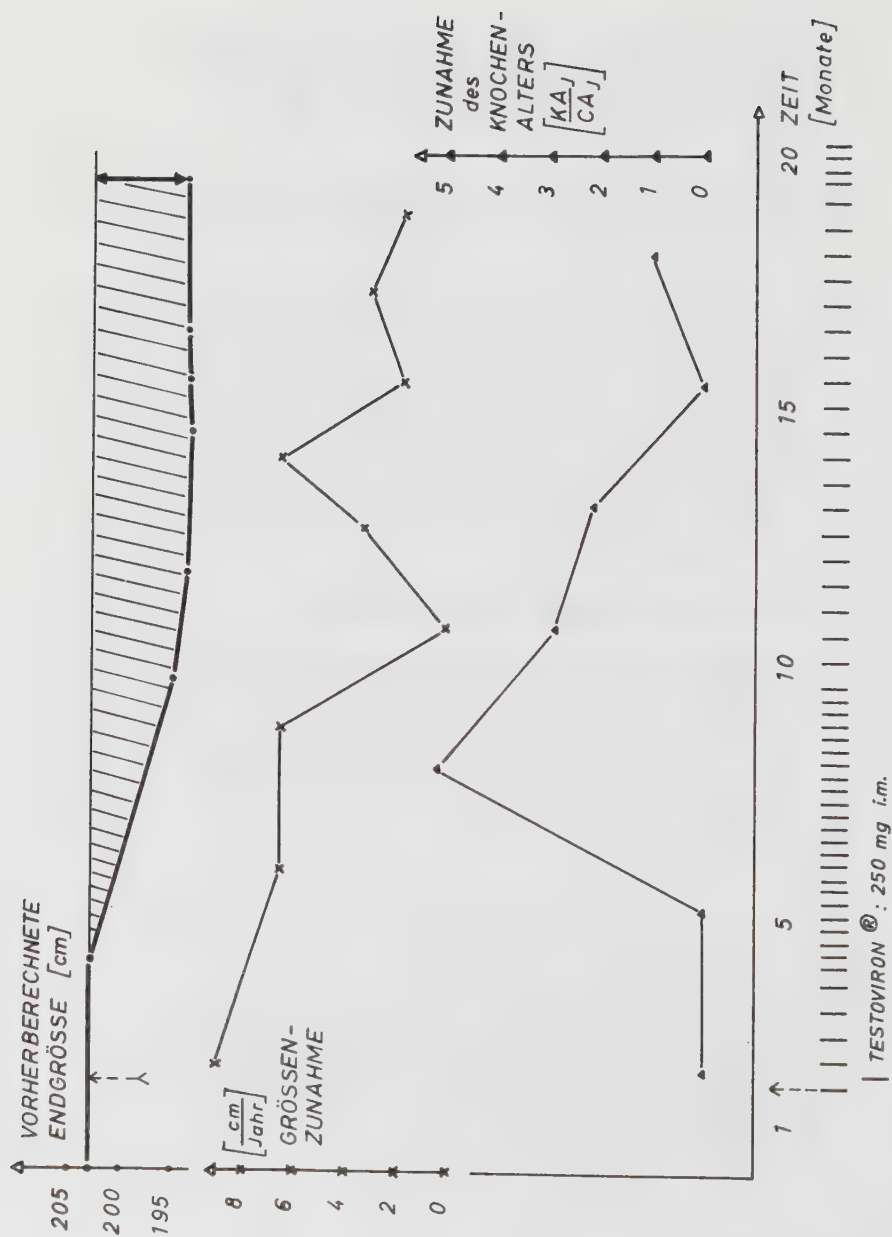


Abb. 18

Die Verminderung ist zurückzuführen auf einen starken Anstieg der Geschwindigkeit der Skelettereifung von 0 auf $5,2 \left[\frac{\text{KA}}{\text{CAJ}} \right]$ und einen gleichzeitigen Abfall der Geschwindigkeit der Größenzunahme. Danach sinkt die Geschwindigkeit der Größenzunahme noch weiter ab, die der Skelettereifung fällt wieder langsam auf 0 ab.

Die zu erwartende Endgröße erreicht mit 193,3 cm (d.h. 9,7 cm unter der anfangs errechneten Endgröße) seinen tiefsten Wert. Danach kann sie nicht weiter vermindert werden, obwohl nach einer 5 1/2 Monate langen Therapie mit einer Dosis von 250 $\left[\text{mg TESTOVIRON}^{\text{®}} \text{ i. m. / Woche} \right]$ die Behandlung noch immer mit 250 $\left[\text{mg TESTOVIRON}^{\text{®}} \text{ i. m. / 2 Wochen} \right]$ weiterläuft.

Die beiden anderen behandelten Knaben zeigen ein ähnliches Verhalten, in bezug auf die in der Abbildung 18 dargestellten Parameter, wie der oben beschriebene Fall.

3.2.6. Nebenwirkungen

Bei allen 3 behandelten Knaben tritt zum Teil starke Akne auf, bevorzugt im Gesicht, an der Brust und am Rücken. Ein Junge fühlt sich nach den Injektionen müde, bei einem anderen treten während der Behandlungszeit Magen-Darmspasmen auf.

Abgesehen von diesen geschilderten Beschwerden wird die Therapie gut vertragen.

4. Diskussion

Obwohl es seit den ersten Untersuchungen von GOLDZIEHER (1956) eine ganze Reihe von Forschern gegeben hat, die mittels Östrogen- bzw. Testosteron-Präparaten großwüchsige Kinder behandelten, ist es aus folgenden Gründen schwierig, unsere Ergebnisse mit ihren zu vergleichen:

Nicht nur das mittlere Alter und damit auch das Pubertätsstadium der untersuchten Kindergruppen war zum Teil recht unterschiedlich, sondern es kamen auch verschiedene Typen von Präparaten (konjugierte und nicht konjugierte Östrogene) in jeweils anderer Dosierung und Dauer zum Einsatz. Darüber hinaus gab es Unterschiede in der Form der Anwendung: Einmal applizierte man peroral bzw. parenteral, zum anderen wendete man die Östrogene kontinuierlich bzw. diskontinuierlich an.

Auch die Frage, bei welcher zu erwartenden Endgröße man therapeutisch eingreifen sollte, wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt:

Bei großwüchsigen Mädchen betrachten WHITELOW (1969) 180 bzw. 175 cm als Mindestlänge, BIERICH (1972, a; 1975) 180 und PRADER (1975) 175 cm, während wir ab mindestens 180 cm eingriffen.

Bei großwüchsigen Knaben sehen BIERICH (1971) die Mindestendgröße bei 187, PRADER (1975) bei 195, wir bei 200 cm.

4.1. Diskussion der Untersuchungsergebnisse bei Mädchen

4.1.1. Gültigkeit der Wachstumsprognose?

Der Erfolg der Therapie, d. h. eine Verminderung der vorherberechneten Endgröße, stützt

sich auf die Wachstumsprognose. Kritik an dem auch von uns verwendeten Knochenalter-Atlas von GREULICH und PYLE (1959) bzw. an seiner 2. Auflage mit den Tabellen von BAYLEY und PINNEAU (1952) üben WERFF TEN BOSCH (1965) und SCHWARZ (1974):

Der "secular trend of growth" sei in den USA viel weiter fortgeschritten. Deshalb fiele die Bestimmung des Skelettalters nach dieser Methode bei europäischen Kindern zu niedrig aus. Deshalb sei bei unbehandelten Kindern die wirkliche Körpergröße bis zu 15 cm geringer gewesen als die vorausgesagte mit umso größerem Unterschied, je höher die vorausgesagte Erwachsenengröße gewesen sei.

Demgegenüber fanden wir bei unseren Kontrollgruppen, daß im Mittel während des Behandlungszeitraums die Prognose nur um ca. 1 cm unter- oder überschritten wird. Der höchste Einzelwert liegt bei einer Unterschreitung von 3,5 cm (Abb. 5 und Tab. 2).

Wir sicherten unser Behandlungsergebnis, indem wir uns nicht allein auf die Werte der Wachstumsprognose vor und nach der Behandlung verließen, sondern die jeweiligen Ergebnisse mit den Wachstumsprognosen bei den unbehandelten Kontrollgruppen verglichen. Selbst wenn die tatsächlich erreichten Endgrößen niedriger oder höher sein sollten als die vorherberechneten, hätten wir durch die Relativierung mit den Kontrollgruppen in jedem Fall eine Verringerung der Endgröße mit unserer Therapie erreicht.

4.1.2. Größeneinsparungen durch eine Östrogen-Therapie

Trotz der eingangs geschilderten unterschiedlichen Verfahrensweisen der einzelnen Autoren kann und muß man den Erfolg ihrer Behandlungen mit dem Ergebnis unserer Therapie vergleichen:

Die meisten Autoren erreichten eine Verminderung der Wachstumsprognosen der Endgrößen um im Mittel zwischen 2 und 4 cm: FREED, 1958; WHITELAW und FOSTER, 1962; WHITELAW, 1967; WETTENHALL et al., 1975; FRASIER und SMITH, 1968; NEUGEBAUER, 1974; SCHOEN et al., 1973; PRADER, 1975.

Die von uns erzielten Größeneinsparungen sind nur bei der Gruppe der Mädchen vor der Menarche zu Behandlungsbeginn höher (im Mittel um 5,7 cm) als die der zuletzt genannten Autoren, während wir bei der Gruppe der älteren Mädchen allenfalls eine sehr geringe Einsparung bekamen (im Mittel 2,16 cm, statistisch nicht signifikant). Damit ist die von uns erreichte Größeneinsparung bei der Gruppe der jüngeren Mädchen etwas geringer als die, die BIERICH (1975) mit einer kontinuierlichen PREMARIN® - bzw. PRESOMEN® - Therapie bei einer Gruppe von 9 Mädchen erhielt (im Mittel 7 cm).

Keinen Erfolg mit ihrer Therapie hatten BAYLEY et al. (1962). GREENBLATT et al. (1966) erzielten eine Verminderung zwischen 0,7 und 9,6 cm je nach dem Alter der Mädchen bei Beginn der Behandlung; für Mädchen mit einem ähnlich großen chronologischen - bzw. Knochenalter, wie die von uns untersuchten, zwischen 0,7 und 4,1 cm.

SCHOEN et al. (1973) nehmen als unwahrscheinlich

an, daß die Größenverminderung 4 cm überschreitet, selbst bei einer Behandlung, die zur optimalen Zeit beginnt.

4.1.3. Kontinuierliche oder diskontinuierliche Behandlung?

In einigen älteren Publikationen (z.B. TÖRÖK, 1965; HELLINGA, 1967) setzte man Östrogene k o n t i n u i e r l i c h ein, neuerdings wandten auch PRADER (1975) und sein Mitarbeiterkreis (ZACHMANN et al., 1975) und BIERICH (1975) dieses Verfahren an.

Die Gefahr einer Dauerbehandlung ohne zyklische Zugabe von Gestagenen liegt in dem Auftreten von Amenorrhoeen oder Metrorrhagien (VAN KEEPE, 1969).

BIERICH (1975) appliziert PRESOMEN[®] ¹ kontinuierlich bei einer Dosis von 6 Tabletten/Tag (= 7,5 mg PRESOMEN[®] / Tag), um hohe Gesamtdosen zu erhalten. Den Abbruch der proliferierten Uterusschleimhaut erreicht er mit einem peroralen Gestagen, das jeweils 5 Tage lang im Monat verabreicht wird.

Die Arbeit von PRADER (1975) ist für uns deshalb so interessant, weil er denselben östrogenen Stoff wie wir, nämlich Äthinylöstradiol, zwar in ähnlicher Dosierung (0,3 mg/Tag), im Gegensatz zu uns jedoch kontinuierlich, einsetzte.

Bei 40 Mädchen mit einem Knochenalter zwischen 12 und 15 Jahren (das entspricht auch etwa dem

1: Zusammensetzung: 1 Drg. enthält: natürliche konjugierte Östrogene 0,3 mg.

Knochenalter der von uns behandelten Mädchen) erreichte er bei einer mittleren Behandlungsdauer von 1,7 Jahren eine Verringerung der Erwachsenen-größe um 4,6 cm. (Bei einer Kontrollgruppe von 9 nicht behandelten Mädchen betrug die Verminderung im Mittel 0,4 cm.) Der entsprechende Mittelwert beträgt für alle von uns behandelten Mädchen 3,8 cm (Kontrollgruppe: 0,24 cm). Somit erzielten wir bei einer kürzeren Behandlungszeit von im Mittel 1,0 Jahren eine nur wenig geringere Einsparung der Endgröße.

Das zeigt, daß man mit einer d i s k o n t i -
n u i e r l i c h e n Behandlung mit demselben
Östrogenpräparat bei einer im Mittel niedrigeren
Dosierung (pro 28 Tage-Zyklus: 5,0 bei MENO-
QUENS [®] bzw. 5,5 mg bei KOMBIQUENS [®] gegenüber
8,4 mg bei den Untersuchungen PRADER's) fast zu
demselben Ziel kommt.

Die Arbeitsgruppe um PRADER (ZACHMANN et al.,
1975) stellt selbst fest, daß es im Hinblick auf
die Größenverminderung keine Rolle spielt, ob
Östrogene kontinuierlich oder zyklisch verordnet
werden. Zwar wird eine kontinuierliche Therapie
besser vertragen, weil bei diskontinuierlichen
Behandlungen nicht selten in den ersten beiden
Tagen (subjektive) Beschwerden wie Übelkeit und
Erbrechen auftreten, insgesamt ist jedoch letztere
Therapieform physiologischer, da der Zyklus besser
imitiert wird (UFER, 1972).

WHITELAW kam 1967 zu dem Schluß, daß eine konti-
nuierliche Behandlung nicht nur nicht nötig, son-
dern kontraindiziert ist.

Bei dem Vergleich unserer Arbeit mit der von PRADER und seiner Arbeitsgruppe berücksichtigten wir nicht, daß verschiedene Gestagene eingesetzt wurden (Megestrolacetat in MENOQUENS[®] und KOMBI-QUENS[®], Norethisteron in den Untersuchungen PRADER's), weil Gestagene die Skelettreife nicht beeinflussen, sondern nur durch Hemmung der Gonadotropinsekretion die Geschlechtsreifung hemmen (DER ARZNEIMITTELBRIEF, 1972).

4.1.4. Östrogen-Dosierung und Behandlungsdauer

NEUGEBAUER (1974) setzte ebenfalls Äthinylöstradiol (in PRIMOSISTON[®] 1 und DUOLUTON[®] 2) bei 21 jüngeren Mädchen mit einem chronologischen - und Knochenalter von im Mittel 12 Jahren ein und bei 18 älteren Mädchen mit einem chronologischen Alter von im Mittel 12,6 und einem Knochenalter von 13,25 Jahren. Da er schon mit einer wesentlich geringeren Dosis von 0,6 bis 0,75 mg/28 Tage-Zyklus bei einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 25 Monaten eine ähnlich hohe Größeneinsparung von 3,8 bzw. 4,2 cm erzielte, stehen diese Ergebnisse hinsichtlich der Dosis im Gegensatz zu unseren. NEUGEBAUER zeigte so auf, daß bei den 21 Mädchen, bei denen mit Ausnahme von 2 bei Behandlungsbeginn die Menarche schon eingetreten war, 2/3 (bei PRIMOSISTON[®]) bzw. 3/4 (bei DUOLUTON[®]) der üblichen "Pillen"-Dosis die Endgröße in dem geschilderten Maße herabsetzten.

-
- 1: Zusammensetzung: 1 Tbl. enthält: 17- α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat 2 mg
Äthinylöstradiol 0,01 mg
- 2: Zusammensetzung: 1 Drg. enthält: Norgestrel: 0,5 mg
Äthinylöstradiol: 0,05 mg.

Demgegenüber konnten BAYLEY et al. (1962) bei 14 Mädchen, die sie mit PREMARIN[®], Stilböstrol oder Äthinylöstradiol behandelten, keine signifikante Verminderung der Endgrößen erreichen (- 0,5 cm im Mittel).

4 von den 14 Mädchen mit einem mittleren chronologischen Alter von 10,9 und einem Knochenalter von 11,3 Jahren behandelten sie in nicht zyklusgerechten Intervallen (20 - 40 Tage Medikamenteneinnahme, anschließend 5 - 10 Tage Pause) im Durchschnitt 21,5 Monate bei einer Dosis von $\sqrt{4,2}$ mg/28 Tage Tabletteneinnahme⁷. Die Wachstumsprognose änderte sich durch die Therapie nicht (- 0,06 cm).

Betrachtet man die drei zuletzt genannten Arbeiten unter dem Aspekt der bei der Therapie angewandten Gesamt-Dosis und -Behandlungszeit und vergleicht diese Werte mit den von uns eingesetzten bzw. ermittelten, so ergibt sich folgendes Bild:

Autoren	Anzahl der behandelten Mädchen	Gesamt-Behandlungszeit (-Beobachtungszeit) [Monate]	Gesamt-Dosis [mg Äthinylöstradiol]	erzielte Größeneinsparung [cm]
BAYLEY et al. (1962)	7	25	84	0,06
NEUGEBAUER (1974)	39	25	18,7	3,8 bis 4,2
PRADER (1975)	40	20,4	171,5	4,6
eigene Werte	15	(12,5)	65	3,8 (5,7*)

* bei Mädchen vor der Menarche zu Behandlungsbeginn

Diese recht widersprüchlichen Ergebnisse sind nur zum Teil mit einer zu geringen Anzahl von behandelten Mädchen zu erklären.

Es muß hier noch erwähnt werden, daß wir bei den behandelten Mädchen mehrfach versuchten, mit niedrigeren Dosen (0,1 oder 0,2 [mg Äthinylöstradiol / Einnahmetag]) auszukommen. Erst als sich kein Erfolg einstellte, steigerten wir die Dosis.

WEBER (1973) behandelt großwüchsige Mädchen v o r dem Auftreten klinischer Pubertätszeichen mit kleinen Dosen von Äthinylöstradiol (0,02 - 0,06 [mg/Einnahmetag]) oder konjugierten Östrogenen (1,25 - 2,5 [mg/Einnahmetag]) bis zum Auftreten von Blutungen.

Er behandelt dann sequential weiter und induziert so die Pubertät.

N a c h deren Beginn setzt er zwar höhere Östrogendosen ein (Äthinylöstradiol: 0,1 mg, konjugierte Östrogene: 7,5 [mg/Einnahmetag]), die aber im Vergleich zu den von uns angewandten als niedrig zu bezeichnen sind.

Als Dauer der Therapie gibt er 1 - 1 1/2 Jahre an.

Während dieser Autor die einfache Pillendosis als geeignet zur wirksamen Verminderung einer zu hohen zu erwartenden Endgröße ansieht, wendet LAURITZEN (1972) die 4 - 5fache Pillendosis zur Hemmung des Wachstums an.

Ebenfalls höhere Äthinylöstradiol-Dosen (0,5 bzw. 1,0 [mg/Tag]) applizierten WIEDEMANN und SCHWARTZ (1972) an Patienten mit Akromegalie und Hypopituitarismus und erreichten so innerhalb von 3 bis 6 Tagen einen starken Abfall des Somatomedinspiegels im Serum.

4.1.5. Optimales Alter für eine wirksame Größeneinsparung?

Da NEUGEBAUER (1974) schon kleine Östrogendosen zur Therapie genügten, ist für ihn nicht die Dosis entscheidend, sondern der Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes.

Über den günstigsten Behandlungszeitpunkt bestehen allerdings bei den Autoren zum Teil recht unterschiedliche Ansichten. Der größere Teil plädiert für einen möglichst frühen Beginn der Therapie. So sehen WHITELOW (1967), JOSS (1969), VAN KEE (1969) und KAISER (1972) das Alter zwischen 8 und 10 Jahren als optimalen Zeitraum an. WERFF TEN BOSCH (1965) begründet den frühen Beginn damit, daß durch die künstlich induzierte (pseudo)pubertale Beschleunigung der Skelettreifung und des Längenwachstums eine höhere Größeneinsparung erzielt werden kann als später.

Das durch die früh induzierte Pubertät erzeugte zusätzliche Längenwachstum soll den Größenverlust durch das Abkürzen der präpubertalen Wachstumsperiode wieder ausgleichen.

Demgegenüber schreibt SCHWARZ (1974), daß seiner Ansicht nach eine spätere Pubertät keine höhere Körpergröße zur Folge hat, da gerade rasch wachsende Kinder im Durchschnitt früher in die Pubertät kommen und dann einen intensiveren Wachstumsspurt aufweisen.

SCHOEN et al. (1973) teilten 21 behandelte Mädchen in 3 Gruppen nach dem Knochenalter ein. Aufgrund ihrer Ergebnisse sahen sie keinen Vorteil darin,

die Behandlung vor einem Knochenalter von 11 1/2 Jahren zu beginnen. Als optimale Start-Zeit sehen sie, ebenso wie LAURITZEN (1972), ZACHMANN et al. (1975) und WETTENHALL et al. (1975), die Zeit vor dem Knochenalter von 13 Jahren an.

Da wir bei der jüngeren Mädchengruppe (mittleres Knochenalter 11,9 Jahre) mit 5,7 cm zumindest eine ebenso hohe Größeneinsparung wie alle anderen vorher erwähnten Autoren erreichen konnten, auch wenn diese Autoren die Therapie bei einem wesentlich niedrigeren Knochenalter durchführten, ist es nach unserer Ansicht nicht notwendig, die Behandlung bei einem jüngeren Knochenalter zu beginnen.

Ebenso sind die Meinungen über die obere Altersgrenze einer sinnvollen Behandlung uneinheitlich.

WHITELAW (1967; 1969) setzt die Grenze der Behandlung bei 13 Jahren (Knochenalter) und sieht bei über 14 Jahren keinen Sinn mehr. Nach HOLMAN (1968) und JOSS (1969) soll das Knochenalter unter 12 Jahren sein. Als spätesten Behandlungsbeginn betrachtet KAISER (1972) den Beginn der Pubertätsentwicklung.

Schließlich wird, um das Längenwachstum durch hormonelle Kontrazeptiva nicht mehr zu beeinflussen, empfohlen, die Pille nicht vor dem 15. Lebensjahr (HUMKE, 1970) bzw. dem 16. Lebensjahr zu verordnen (z. B. DEUTSCHES ÄRZTEBLATT, 1970; HALLER, 1971; LAURITZEN, 1974).

Nach LAURITZEN (1972) werden unerwünschte Nebeneffekte hormonaler Kontrazeptiva auf das Wachstum von Mädchen überschätzt. Das Längenwachstum müßte mit 4 bis 5fach höheren Östrogendosen gebremst

werden als sie in der Pille enthalten sind. Überhaupt sei nach dem 12. Lebensjahr das Wachstum von Jugendlichen nur mehr gering zu beeinflussen (LAURITZEN, 1974).

Wir glauben zwar ebenso wie z. B. WHITELOW (1967), daß man auf einen Organismus einen umso größeren Behandlungseinfluß ausüben kann, je weniger weit er entwickelt und somit differenziert ist. Gleichzeitig ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen zu rechnen, je weiter man einen gravierenden Entwicklungseinschnitt wie die Pubertät künstlich vorverlegt. Denn eine Dosis von 0,3 mg Äthinylöstradiol / Tag entspricht etwa der 10fachen der in der Pubertätszeit pro Tag umgesetzten Menge (ZACHMANN et al., 1975).

Die zuletzt genannten Autoren warnen aus psychologischen Gründen davor, sehr früh mit der Behandlung zu beginnen und zu früh eine (Pseudo)-Pubertät zu induzieren.

Andererseits wird es wohl sehr zu überlegen sein, eine Behandlung nach der Menarche zu beginnen, wenn es einmal gilt, die Östrogeneigenproduktion mit der angewandten Hormondosis zu überschreiten (DER ARZNEIMITTELBRIEF, 1972) und zum anderen der Gipfel des pubertären Wachstumsspurtes in jedem Fall überschritten ist (SIMMONS und GREULICH, 1943; UFER, 1972). Wir gingen also in der Frage des Behandlungszeitpunktes einen Kompromiß ein, indem wir bei den großwüchsigen Mädchen mit der Therapie kurz vor der Pubertät begannen (Knochenalter im Mittel 11,9 Jahre; Tab. 1).

Außerdem wollten wir bei einer Gruppe von älteren

Mädchen (Knochenalter im Mittel 13,7 Jahre; Tab. 1) mit schon eingetretener Menarche überprüfen, ob eine Behandlung noch sinnvoll ist und ein eigenes Urteil über das oben geschilderte umstrittene Höchstalter in der Literatur bilden.

Die bei der zuletzt genannten Gruppe erreichte Größeneinsparung von statistisch nicht signifikanten 2,16 cm (beim Vergleich mit der Kontrollgruppe sogar nur 0,86 cm) im Untersuchungszeitraum rechtfertigt wohl kaum eine solche nicht risikolose Therapie. Allerdings konnten wir in einem Fall die zu erwartende Endgröße noch um 7,7 cm verringern.

4.1.6 Östrogeneinfluß auf das Längenwachstum und die Skelettreifung

Auch über die Wirkung der Östrogene auf das Längenwachstum besteht in der Literatur keine Einigkeit: Während JOSS (1969) und BIERICH (1972, b) angeben, daß Östrogene keine bzw. nur eine geringe Wirkung auf das Längenwachstum ausüben, soll nach TAUSK (1970) das Längenwachstum gesteigert werden, wobei nach WHITELAW (1967, 1969) zuerst eine etwa 12-monatige Zeitspanne gesteigerten Wachstums vorausgeht. Als Ursache für den von WHITELAW beobachteten Wachstumsspurst gibt der Autor die anabolischen Eigenschaften der Östrogene an.

Ein gesteigertes Wachstum durch Östrogene steht in einem Gegensatz zu den Befunden von WIEDEMANN u. SCHWARTZ (1972), die zeigen, daß Äthinylöstradiol -- wenn auch beim Akromegalen -- den Somatomedinspiegel senkt, den Wachstumshormonspiegel jedoch nicht beeinflußt. Demgegenüber können mit dem zuletzt genannten Befund die Ergebnisse von

PRADER (1975) und BIERICH (1975) vereinbart werden, daß sich die Wachstumsgeschwindigkeit während der Behandlungszeit verlangsamt. Bei unserer Untersuchung vermindert sich die Geschwindigkeit des Längenwachstums bei den jüngeren Mädchen während der Therapie gegenüber der Kontrollgruppe, bei den älteren Mädchen bleibt sie etwa gleich hoch.

Nahezu alle Autoren stellten wie wir eine Beschleunigung der Skelettreifung durch Östrogene fest, besonders während des 1. Jahres der Therapie.

BIERICH (1975) fand bei seiner Behandlung von großwüchsigen Mädchen, daß das Wachstum in vielen Fällen bei noch offenen Epiphysen zum Stillstand kam. Er folgert daraus, daß außer der durch die Östrogen-Therapie gesteigerten Ossifikation noch zusätzliche Mechanismen angenommen werden müssen, die das Wachstum hemmen. Ähnlich wie vor ihm WIEDEMANN u. SCHWARTZ (1972) stellte er fest, daß sich während der Behandlung der Wachstumshormonspiegel sogar noch mäßig erhöhte, gleichzeitig sich aber der Somatomedinspiegel stets signifikant verminderte. Daraus und aus Untersuchungen von RANKE (1974) vermutet er, daß Östrogene die Somatomedinproduktion in der Leber vermindern und so das Wachstum hemmen.

Bei der Gruppe der jüngeren Mädchen fällt der Quotient Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters mit steigender Dosis (Abb. 10) und zunehmender Behandlungszeit (Abb. 11) stark ab, scheint aber darn bei einer Dosis von etwa 50 mg Äthinylöstradiol und einer Behandlungszeit von ca. 6 Monaten auch bei einer Vergrößerung dieser Werte in der Abszisse nicht unter 1 bis 3 $\left[\frac{\text{cm}}{\text{KA}_J} \right]$ zu sinken.

Möglicherweise ist ein Grenzwert erreicht worden, der sich auch mit höheren Dosen bzw. Behandlungszeiten nicht mehr wesentlich senken läßt.

Evtl. spielt hier eine "Gewöhnung" des Organismus an die Hormonbehandlung eine Rolle, wie z. B. NEUGEBAUER (1974) vermutete.

Für eine sichere Aussage über die Größe von Grenzwerten der Dosis oder Behandlungszeit, die dann natürlich auch für die Verminderung der vorherberechneten Endgröße gelten, bedarf es einer größeren Anzahl von behandelten Mädchen vor der Menarche.

Zum Teil traten bei unseren Ergebnissen große Schwankungsbreiten der Einzelwerte auf (Tab. 1, Abb. 2, 4, 8, 10, 11). Dafür kommen verschiedene Ursachen in Frage:

Bei der Abbildung 2 handelt es sich um Werte, die wegen der Vergleichsmöglichkeit alle auf 1 Jahr Behandlungszeit umgerechnet sind, auch bei Patientinnen mit noch relativ kurzer Behandlungszeit. Es ergeben sich so größere Schwankungen, weil Änderungen von wichtigen Parametern nicht linear mit der Behandlungszeit stattfinden, sondern manchmal sprunghaft. Darüber hinaus bestehen bei den Kindern zum einen große individuelle Reaktionsunterschiede auf die Therapie, zum anderen unterschieden wir im Hinblick auf die sexuelle Entwicklung die beiden Mädchengruppen nur nach dem Ereignis: Menarche eingetreten oder nicht.

Bei den anderen wichtigen Parametern wie chronologisches -, Knochenalter, Größe bei Behandlungsbeginn, zu erwartende Endlänge bestand eine gewisse "Bandbreite".

Eine wesentliche Rolle für die Schwankungsbreite von Einzelwerten spielt die Tatsache, daß in gewissen Entwicklungsstadien eine exakte Bestimmung des Knochenalters auf 1/4 Jahr oft nicht möglich ist. Damit wird auch die Berechnung der prospektiven Endgröße problematisch.

4.1.7. Nebenwirkungen

Nach wie vor muß man mögliche Nebenwirkungen und Risiken durch eine Östrogentherapie mit größter Aufmerksamkeit im Auge behalten.

Bei DÖRING (1969), LAURITZEN (1972), HUMKE (1970) und im DEUTSCHEN ÄRZTEBLATT (1970) werden Leitsätze zur Verordnung von Östrogenen bei jungen Mädchen zusammengefaßt.

Als mögliche Nebenwirkungen der Therapie werden in der Literatur vor allem genannt: Polypoide Uterushyperplasie, Pyometrie, irreguläre Uterusblutungen, Hypermastie, Ovulationssuppression, Hochdruck (HOLMAN, 1968; SCHOEN et al., 1973), Thromboembolie (VESSEY und DOLL, 1969), Leberschäden (GERSHBERG und HULSE, 1968), gesenkte KH-Toleranz (SPELLACY, 1969).

Der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer (BRD) ist der Auffassung, daß sich heute noch nicht absehen läßt, ob bleibende Funktionsstörungen im Regulationssystem des Hypothalamus, Hypophyse und Ovar zu erwarten sind (DEUTSCHES ÄRZTEBLATT, 1970).

Die Mehrzahl der Autoren lehnt eine kontinuierliche Östrogentherapie ab. Als Grund wird die Gefahr der Ausbildung einer starken polypoiden Hyperplasie und Pyometrie (POLISHUK, 1967) oder - wie bei den

Untersuchungen von ZACHMANN et al. (1975) und PRADER (1975) - des Auftretens einer längeren posttherapeutischen Amenorrhoe angegeben. Das Auftreten von längeren posttherapeutischen Amenorrhoeen wird allerdings auch nach diskontinuierlicher Therapie beobachtet. SCHOEN et al. (1973) glauben, daß eine zyklische Östrogenbehandlung die Gonadenfunktion nur vorübergehend senkt, da die Menses nach dem Absetzen der Therapie schnell wieder einsetzte. In einem Fall trat sogar etwa 1 Jahr nach Behandlungsschluß eine Schwangerschaft ein. Auch zwei Patientinnen von FRASIER und SMITH (1968) wurden relativ kurz nach einer zyklischen Östrogentherapie schwanger. 11 großwüchsige Patientinnen von CRAWFORD (1973), die nach einer Östrogentherapie geheiratet haben, bekamen insgesamt 16 Kinder.

PRADER (1975) hält den Bedenken über die hohen Dosierungen bei der Östrogentherapie entgegen, daß der weibliche Körper in der Schwangerschaft ebenfalls von gewaltigen Östrogenmengen überschwemmt wird, ohne daß eine bleibende Schädigung erfolgt.

Dem muß man aber zumindest entgegenhalten, daß eine Schwangerschaft überhaupt erst dann erfolgt, wenn wenigstens die dafür verantwortlichen Systeme ohne künstlichen Eingriff ausreifen konnten.

Die von uns angewandten Präparate MENOQUENS[®] und KOMBIQUENS[®] sind aus dem Handel gezogen worden, weil ihr Gestagenanteil Megestrolacetat bei Höchstdosierungen im Tierversuch karzinogene Eigenschaften zeigte. Man hat jetzt zwar für die Applikation von Äthinylöstradiol nicht mehr die praktische Kalenderpackung zur Verfügung, kann aber dieses Östrogen

zyklisch verabreichen (mit PROGYNON[®] M¹) und zusätzlich als Gestagen Äthinyl-nortestosteron (in PRIMOLUT[®] Nor²) geben.

4.2. Diskussion der Untersuchungsergebnisse bei Knaben

Trotz der kleinen Zahl von behandelten und unbehandelten Knaben kamen wir zu relativ eindeutigen Ergebnissen. Das Ausmaß der erreichten Größeneinsparung ist mit 7,3 cm etwas höher als die bei der Gruppe der jüngeren Mädchen. Wenn man von diesem Wert die Größenverminderung von 1 cm bei der Kontrollgruppe von den 7,3 cm abzieht, ist die erzielte Einsparung etwa so hoch wie der Mittelwert, den PRADER und sein Mitarbeiterkreis bei der Testosteron-Therapie von 29 Knaben erhielt (5,4 cm; PRADER, 1975; ZACHMANN et al., 1976).

Von den Autoren werden allgemein Gaben von Testosteron i. m. empfohlen, wobei über die angewandte Dosis keine volle Einheit herrscht. Während BIERICH (1972, a) 250 mg Depot-Testosteron i. m. pro 3 Wochen eingesetzt sehen will, wendet WEBER (1973) 250 mg Depot-Testosteron pro Monat an und applizieren PRADER (1975) ein Depot-Testosteronpräparat (TRIOLANDREN[®]) in einer Dosis von 2 x 500, bzw. ZACHMANN et al. (1976) in einer Dosis von im Mittel 503 mg/Monat.

Die von uns angewandte Dosis erreicht mit 2 bis 4 x 250 mg Depot-Testosteron die von PRADER (1975) angegebene Dosis.

1: Zusammensetzung: 1 Tbl. enthält 0,2 mg Äthinyl-östradiol

2: Zusammensetzung: 1 Tbl. enthält 17 α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat 5 mg / 10 mg

Von den oben genannten Autoren werden bei im Mittel gegenüber den behandelten Mädchen um etwa 1 Jahr (Knochenalter) älteren Knaben Behandlungszeiten von 1 bis 1 1/2 Jahren (bei uns 1,5 Jahre) genannt.

Da ganz allgemein bei Knaben die sexuelle Entwicklung und damit auch der pubertäre Wachstumsschub gegenüber Mädchen um etwa 2 Jahre verzögert ist (z. B. JOSS, 1969), kann man bei Knaben mit entsprechend höherem Knochenalter noch wirksame Größeneinsparungen erreichen. So kamen wir mit der Größeneinsparung bei den Knaben sogar zu einem etwas höheren Ergebnis als bei der Gruppe der jüngeren Mädchen, obwohl erstere ein um etwa 2 Jahre höheres Knochenalter (13,8 gegenüber 11,9 Jahre) im Vergleich zu den Mädchen aufweisen.

Die Wirkung von Testosteron wird in der Literatur (SOBEL et al., 1956; VAN KEEP, 1969; TAUSK, 1970; BIERICH, 1972) so erklärt, daß zwar das Längenwachstum gefördert wird, das Knochenalter jedoch in größerem Ausmaß, so daß es zu einem vorzeitigen Epiphysenschluß und damit zu einer Verminderung der Endgröße kommt. Bei unseren Ergebnissen kommt dies dadurch zum Ausdruck, daß sich zwar bei den mit Testosteron behandelten Knaben die Geschwindigkeit des Längenwachstums gegenüber der Kontrollgruppe um das 1,7fache steigert, die der Skelettreifung jedoch um das 2,1fache.

Als Nebenwirkungen führt BIERICH (1972) eine Suppression der gonadotropen Funktion der Adenohypophyse von bisher noch nicht genau absehbarer Dauer an. Natürlich nimmt während der Behandlung das Hodenvolumen als Ausdruck der Gonadotropinunterdrückung ab (z. B. PRADER, 1975). Nach den Erfahrungen von ZACHMANN et al. (1976) normalisiert sich sowohl die testikuläre Atrophie als

auch die Oligo- oder Azoospermie innerhalb von etwa 1 1/2 Jahren nach Beendigung der Testosteron-Therapie.

Abschließend soll betont werden, daß zwar sowohl bei großwüchsigen Mädchen vor dem Eintritt der Menarche (bzw. einem Knochenalter von 12 Jahren) als auch bei Knaben, mit einem möglichst geringeren Knochenalter als 14 Jahren, eine nicht unbedeutende Größeneinsparung durch relativ hoch dosierte Östrogen- bzw. Testosteron-Präparate erzielt werden kann, daß aber im Einzelfall, nach einer eingehenden Untersuchung der Kinder, zusammen mit den Eltern sorgfältig abgewogen werden muß, ob die erreichbare Verminderung der Endgröße in einem akzeptablen Verhältnis zu den noch immer vorhandenen Risiken durch die Therapie stehen.

5. Zusammenfassung

In der Arbeit werden die Möglichkeiten untersucht, mit Östrogen- bzw. Testosteron-Präparaten die zu erwartende Endgröße bei konstitutionell großwüchsigen Mädchen und Knaben zu vermindern.

Im Mittelpunkt steht dabei die Frage, ob mit einer d i s k o n t i n u i e r l i c h e n, zyklusgerechten Östrogentherapie eine ähnliche Größeneinsparung erreicht werden kann, wie bei der neuerdings wieder angewandten k o n t i n u i e r l i c h e n Therapie. Darüber hinaus wollen wir einen Beitrag leisten zur Klärung der noch immer umstrittenen Problematik, in welchem Alter bzw. Entwicklungsstadium der Kinder man mit welcher Mindest-Dosierung und -Behandlungsdauer eine wirksame Verminderung der Endgröße erzielen kann und wie Sexualhormone die für die Endgröße wichtigen Parameter Geschwindigkeit des Längenwachstums und der Skelettreifung beeinflussen.

15 Mädchen, bei denen mittels Handskelettaufnahmen und den Tabellen von BAYLEY und PINNEAU eine zu erwartende Endgröße von mindestens 180 cm errechnet worden ist, behandeln wir nach eingehender Beratung mit den Eltern mit Äthinylöstradiolhaltigen Sequenzpräparaten bei einer Dosis von 0,3 bis 0,4 mg/Einnahmetag. 11 unbehandelte Mädchen dienten als Kontrollgruppe. Nach einer vorläufigen Behandlungszeit von im Mittel 1 Jahr stellen wir bei 7 Mädchen in einem mittleren Alter von 12,3 Jahren, bei denen die Menarche zu Beginn der Behandlung noch n i c h t e i n g e t r e t e n war, fest:

1. Die Wachstumsprognose besitzt Gültigkeit.
2. Die durch die diskontinuierliche Therapie erzielte Größeneinsparung von im Mittel 5,7 cm ist, bei

relativ kurzer Behandlungszeit im Vergleich zu anderen Autoren, wenigstens ebenso groß wie die mit einer kontinuierlichen Behandlung gewonnene.

3. Aufgrund grafischer Darstellungen nehmen wir an, daß ab einer mittleren Gesamtdosis von etwa 50 mg Äthinyl-östradiol und einer Behandlungszeit von etwa 6 Monaten das Verhältnis Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters $\left[\frac{\text{cm}}{\text{KA}_j} \right]$ auch bei höherer Dosierung bzw. längerer Behandlungsdauer kaum weiter abnimmt.
4. Die Verminderung der Endgröße kommt zum Teil durch eine Beschleunigung der Skelettreifung (vor allem bei Behandlungsbeginn) zustande, zum Teil entsteht sie durch eine Hemmung des Wachstums, die nach den in der Literatur niedergelegten Untersuchungsergebnissen wahrscheinlich auf einer Hemmung der Somatomedinbildung bzw. -wirkung beruht.

Demgegenüber fanden wir bei 8 behandelten Mädchen in einem mittleren Alter von 14,3 Jahren, bei denen die Menarche zu Beginn der Therapie b e r e i t s e i n g e t r e t e n war:

1. Es kann keine statistisch signifikante Größeneinsparung erreicht werden.
In einem Einzelfall verminderte sich die Endgröße um 7,7 cm.
2. Ebenso verändern sich die Parameter Geschwindigkeit der Größenzunahme und der Skelettreifung nicht statistisch signifikant.

Als Nebenwirkungen treten bei beiden Mädchengruppen am Anfang der Therapie z. T. Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf.

Bei 3 mit TESTOVIRON[®] (i. m. 250 mg pro 8 bis 14 Tagen) behandelten Knaben in einem mittleren Alter von 14,2 Jahren verringerte sich die zu erwartende Endgröße um 7,3 cm während einer vorläufig 1 1/2 jährigen Therapie (im Mittel), wobei sich, gegenüber einer Kontrollgruppe von 3 unbehandelten Knaben, die Geschwindigkeit des Längenwachstums um das 1,7fache, die der Skelettreifung um das 2,1fache steigert.

Für die Gruppen der Mädchen ohne und mit eingetretener Menarche zu Behandlungsbeginn und die der behandelten Knaben wird für je einen Einzelfall der Verlauf wichtiger Parameter während der Therapie aufgezeichnet und beschrieben.

Die Untersuchungsergebnisse werden im Vergleich zu den Resultaten anderer Autoren ausführlich diskutiert.

6. Tabellen

	Menarche bei Behandlungs- beginn Im 1. oder 2. gynäkologischen Jahr bei Behandlungsbeginn	Alter bei Behandlungsbeginn (bei der Erst-Untersuchung) [Jahre]	Behandlungszeit (Behandlungsfreie Zeit) [Jahre]	Dosis [mg Äthinyliötradiol]	Knochenalter bei Behandlungsbeginn (bei der Erstuntersuchung) [Jahre]	Zunahme des Knochenalters während der Behandlungszeit (Behandlungsfreie Zeit) [JA] [cm]	Größe bei Behandlungsbeginn (bei der Erst-Untersuchung) [cm]	Größenzunahme während des Behandlungszeit (Behandlungsfreie Zeit) [cm/Jahr]	Größenzunahme/Zunahme des Knochenalters während der Behandlungszeit (Behandlungsfreie Zeit) [cm] [JA]	Vorherberechnete Endgröße bei Behandlungsbeginn (bei der Erst-Untersuchung) [cm]	Differenz: vorherberechnete Endgröße am Ende des Unter- suchungszeitraums mit Behan- dlung (ohne Behandlung) vorherberechnete Endgröße bei Behandlungsbeginn (bei der Erst-Untersuchung) [cm]
1. B.S.	■	13,25	0,83	56,7	12	2,52	177	2,64	1,02	190	- 7,1
2. B.K.	■	12,17	0,40	53,7	12	3,71	173,5	4,9	1,33	188,6	- 7,6
3. F.D.	■	12 (10,5)	0,23 (0,58)	12,6	11,6 (11,5)	0,43 (0,14)	173,5 (168,5)	4,36 (8,57)	10 (50)	190 (184)	1 (6)
4. L.E.	■	12,92 (12,41)	1,31 (0,5)	119,7	12 (12)	1,52 (0)	180 (176)	3,96 (8,7)	2,6 (8)	195,2 (191)	- 7,2 (4,2)
5. M.V.	■	11,5	1,85	64,3	12	1,33	172,5	2,93	2,44	191,5	- 10
6. S.Y.	■	12 (11,58)	0,58 (0,4)	46,2	12 (11,5)	1,72 (1,26)	170,5 (168)	5,49 (6,31)	3,2 (5)	184,9 (184)	- 0,9 (0,9)
7. W.E.	■	12,17	1,29	73,5	12	2,32	169,5	3,1	1,33	184	- 8,0
8. H.J.	+ 1.	13,33	1,25	100,0	13,33	1,0	179,5	1,2	1,2	185,5	- 2,3
9. L.R.	+ 1.	13,58	1,37	61,3	13,5	1,1	175,5	2,69	2,46	180,9	0
10. P.S.	+ 1.	15,58 (14,75)	0,58 (0,79)	34,6	15 (14)	0,43 (1,26)	187 (184)	1,89 (3,79)	4,4 (3)	189 (187,5)	1,0 (1,5)
11. Ü.K.	+ 1.	13,92	1,87	62,1	13,75	1,2	174	1,6	1,33	180	- 2,0
12. F.K.	+ 2.	14,17	1,14	116,2	14	0,22	181	0	0	186,6	- 1,7
13. S.A.	+ 2.	13	1,08	72,5	13	1,85	171,1	4,25	2,15	186	- 7,7
14. W.A.	+ 2.	15,75	0,75	25,8	14	2,0	180	1,33	0,66	183,5	- 1,3
15. W.E.	+ 2.	15,25	1,08	75,7	13	1,39	179,8	0,8	0,6	186	- 3,3
Mädchen ohne Menarche bei Behand- lungsbeginn (■)	$\bar{x}$	12,29	0,93	60,9	11,94	1,93	173,78	3,91	3,13	189,17	- 5,68
	s_x	± 0,6	0,58	32,26	0,15	1,04	3,65	1,07	3,13	3,84	4,07
	$s_{\bar{x}}$	± 0,22	0,22	12,2	0,06	0,39	1,38	0,41	1,18	1,45	1,54
Mädchen mit Menarche bei Behand- lungsbeginn (+)	$\bar{x}$	14,32	1,14	68,6	13,7	1,15	178,49	1,72	1,6	184,69	- 2,16
	s_x	± 1,06	0,39	30,24	0,66	0,62	4,89	1,29	1,39	3,03	2,61
	$s_{\bar{x}}$	± 0,38	0,14	10,69	0,23	0,22	1,73	0,54	0,49	1,07	0,92
Gesamt	$\bar{x}$	13,37	1,04	65,0	12,88	1,52	176,3	2,74	2,31	186,78	- 3,81
	s_x	± 1,35	0,48	30,31	1,02	0,91	4,85	1,61	2,41	4,03	3,72
	$s_{\bar{x}}$	± 0,35	0,12	7,82	0,26	0,23	1,25	0,42	0,62	1,04	0,96

Tab. 1:

Übersicht über die Größe von wichtigen Parametern
bei mit Östrogenpräparaten behandelten Mädchen
vor (7 Mädchen) und nach (8 Mädchen) der Menarche
bei Behandlungsbeginn mit Angabe von $\bar{x}$, s_x und $s_{\bar{x}}$.

Die Werte in () gelten für die Zeit vor der
Östrogentherapie.

	Menarche bei der Erst-Untersuchung Im 1. oder 2. gynäkologischen Jahr bei der Erst-Untersuchung	Alter bei der Erst-Untersuchung [Jahre]	Untersuchungszeitraum [Jahre]	Knochenalter bei der Erst-Untersuchung [Jahre]	Zunahme des Knochenalters im Untersuchungszeitraum [$\frac{KA}{CA}$]	Größe bei der Erst-Untersuchung [cm]	Größenzunahme im Untersuchungszeitraum [cm/Jahr]	Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters im Untersuchungszeitraum [$\frac{cm}{KA}$]	vorherberechnete Endgröße bei der Erst-Untersuchung [cm]	Differenz: vorherberechnete Endgröße am Ende des Untersuchungszeitraums mit Behandlung (ohne Behandlung) - vorherberechnete Endgröße bei Behandlungsbeginn (bei der Erst-Untersuchung) [cm]
1. B.K.	♂	11,83	1,29	13	1,0	168,2	5,65	5,84	178	1,8
2. H.U.	♂	11,83	1,66	12	0,3	162,0	5,24	17,4	180	1,5
3. S.C.	♂	12,42	2,17	13,5	1,15	178,5	2,03	1,76	183	1,2
4. S.B.	♂	11,58	1,33	13	1,50	160,5	5,64	3,75	170	1,0
5. U.C.	♂	11,92	1,79	13	1,12	170,8	4,58	4,1	182	- 0,5
6. K.J.	+ 1.	13,17	1,21	13	2,48	174,5	2,64	1,07	182	- 3,0
7. K.R.	+ 1.	12,17	1,5	13,5	1,0	171	2,33	2,33	177	0
8. R.C.	+ 1.	11,75	1,17	13	1,3	168,9	2,57	2,0	179	- 3,5
9. K.M.	+ 2.	15,17	1,21	15	1,65	178,3	0,41	0,25	180	- 1,0
10. M.E.	+ 2.	12,92	1,62	15	1,08	179	0,37	0,34	181,5	- 1,3
11. M.M.	+ 2.	13,75	1,5	13,5	1,66	182,6	2,66	1,6	187,5	1,1
Mädchen ohne Menarche bei Behandlungsbeginn (♂)	$\bar{x}$	11,92	1,65	12,9	1,01	168,0	4,63	6,57	178,6	1,0
	s_x	+	0,31	0,36	0,55	7,25	1,52	6,22	5,18	0,89
	s_x^2	+	0,14	0,16	0,24	3,24	0,68	2,78	2,31	0,4
Mädchen mit Menarche bei Behandlungsbeginn (+)	$\bar{x}$	13,15	1,37	13,83	1,53	175,72	1,83	1,26	181,17	- 1,28
	s_x	+	1,22	0,19	0,93	5,2	1,12	0,86	3,59	1,75
	s_x^2	+	0,5	0,08	0,38	2,12	0,46	0,35	1,46	0,71
Gesamt	$\bar{x}$	12,59	1,49	13,41	1,29	172,21	3,10	3,68	180,0	- 0,24
	s_x	+	1,09	0,30	0,89	7,13	1,92	4,85	4,35	1,81
	s_x^2	+	0,33	0,09	0,27	2,15	0,58	1,46	1,31	0,54

Tab. 2:

Übersicht über die Größe von wichtigen Parametern bei einer unbehandelten Kontrollgruppe von Mädchen vor (5 Mädchen) und nach (6 Mädchen) der Menarche bei Beginn des Untersuchungszeitraums mit Angabe von $\bar{x}$, s_x und s_x^2 .

Nächste Seite (Seite 61): Tabelle 3

Einfluß der Behandlungszeit (in 1/4jährlichen Abschnitten, Therapie mit MENOQUENS[®] bzw. KOMBIQUENS[®]) bei 7 Mädchen vor und 8 Mädchen nach der Menarche zu Beginn der Behandlung auf die Parameter: vorherberechnete Endgröße (a), vorherberechnete Endgröße in % bezogen auf den Wert vor der Behandlung = 100 % (b), Differenz von b zum entsprechenden Wert der vorhergehenden Spalte (c), Äthinylöstrogendosis (in mg) im jeweiligen Quartal (d), Quotient $\frac{c}{d} = e$.

* : Wert e für die Berechnung von $\bar{e}$ nicht berücksichtigt.

N : Anzahl der Mädchen in den jeweiligen Behandlungsabschnitten.

	Menarche	0	1/4	1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/2	1 3/4 [Jahre]
1. B.S.	♂	190 100	166 97,89 $-\frac{2,11}{12,6} = -0,167$	184,3 97 $-\frac{0,89}{21,5} = -0,04$	182,9 96,26 $-\frac{1,26}{22,2} = -0,057$	a b c = e			
2. B.K.	♂	168,6 100	187 99,15 $-\frac{0,85}{6,9} = -0,123$	181 95,97 $-\frac{3,18}{45,8} = -0,069$					
3. F.D.	♂	190 100	191 100,53 $\frac{0,53}{12,6} = 0,042$						
4. L.E.	♂	155,2 100	198,37 101,62 $\frac{1,62}{15,6} = 0,104$	196,5 100,66 $-\frac{0,96}{29,4} = -0,033$	194 99,38 $-\frac{1,28}{25,2} = -0,051$	192 98,36 $-\frac{1,02}{32,5} = -0,031$	188 96,31 $-\frac{2,05}{16,8} = -0,122$		
5. M.V.	♂	191,5 100	182,1 95,09 $-\frac{4,91}{5,8} = -0,846$	183 95,56 $\frac{0,47}{11,5} = 0,041$	178,6 93,26 $-\frac{2,3}{12,9} = -0,178$	182,64 95,37 $\frac{2,11}{0}$	180,4 94,2 $-\frac{1,17}{20,9} = -0,056$	180,5 94,25 $\frac{0}{13,2} = 0$	
6. S.Y.	♂	184,9 100	186 100,59 $\frac{0,59}{18,9} = 0,031$	183,8 99,4 $-\frac{1,19}{27,3} = -0,043$					
7. W.E.	♂	184 100	181 98,37 $-\frac{1,63}{10,5} = -0,155$	178,5 97,01 $-\frac{1,36}{10,5} = -0,129$	178,5 97,01 $\frac{0}{18,9} = 0$	177 96,19 $-\frac{0,82}{12,6} = -0,065$	176 95,65 $-\frac{0,54}{21,0} = -0,026$		
8. H.J.	+	185,5 100	186,5 100,54 $\frac{0,54}{16,8} = 0,032$	185 99,73 $-\frac{0,81}{23,0} = -0,035$	185 99,73 $\frac{0}{22,4} = 0$	183,5 98,92 $-\frac{0,81}{18,9} = -0,043$	183,2 98,76 $-\frac{0,16}{18,9} = -0,008$		
9. L.R.	+	180,9 100	180,5 99,78 $-\frac{0,22}{6,3} = -0,035$	180,5 99,78 $\frac{0}{22,2} = 0$	181,6 100,39 $\frac{0,61}{18,1} = 0,034$	181,2 100,16 $-\frac{0,23}{8,4} = -0,027$	180,9 100 $-\frac{0,16}{6,3} = -0,025$		
10. P.S.	+	189,0 100	189,0 100 $\frac{0}{12,7} = 0$	190,0 100,53 $\frac{0,53}{19,9} = 0,027$					
11. U.K.	+	180,0 100	180 100 $\frac{0}{9,2} = 0$	179 99,44 $-\frac{0,56}{23,0} = -0,024$	177,3 98,5 $-\frac{0,94}{5,3} = -0,177$	178 98,89 $\frac{0,39}{0}$	178 98,89 $\frac{0}{9,6} = 0$	178 96,69 $\frac{0}{8,7} = 0$	178 98,69 $\frac{0}{6,3} = 0$
12. F.K.	+	186,6 100	185,2 99,25 $-\frac{0,75}{18,4} = -0,041$	184,7 98,98 $-\frac{0,27}{25,67} = -0,01$	184,9 99,09 $\frac{0,11}{34,5} = -0,003$	184,9 99,09 $\frac{0}{37,6} = 0$			
13. S.A.	+	186 100	183,1 98,44 $-\frac{1,56}{7,3} = -0,214$	179 96,24 $-\frac{2,46}{24,0} = -0,092$	178,6 96,02 $-\frac{0,22}{22,3} = -0,01$	178,3 95,86 $-\frac{0,16}{18,3} = -0,008$			
14. W.A.	+	183,5 100	183,1 99,78 $-\frac{0,22}{13,2} = -0,017$	183 99,73 $-\frac{0,27}{10,5} = -0,026$	182,2 99,29 $-\frac{0,44}{2,1} = -0,209$				
15. W.E.	+	186 100	185,5 99,73 $-\frac{0,27}{23,1} = -0,012$	185,5 99,73 $\frac{0}{22,9} = 0$	185 99,46 $-\frac{0,27}{17,4} = -0,015$	182,7 98,22 $-\frac{1,24}{14,3} = -0,087$			
Σ	♂	7	7	6	4	3	3	1	0
	+	8	8	8	7	6	3	1	1
	♂	100	99,03	97,6	96,47	96,64	95,39	94,25	-
	+	100	99,69	99,27	98,92	98,52	99,22	98,89	98,89
	♂		- 0,159	- 0,045	- 0,071	- 0,048	- 0,068	± 0	-
	+		- 0,036	- 0,02	- 0,053	- 0,033	- 0,011	± 0	± 0

Differenz: vorherberechnete Endgröße am Ende des Untersuchungszeitraums - vorherberechnete Endgröße bei Behandlungsbeginn bzw. bei der Erst-Untersuchung der Kontrollgruppe [cm]	- 4,2	- 9,2	- 8,6	- 7,33	- 1	- 1	- 1	- 1
Vorherberechnete Endgröße bei Behandlungsbeginn bzw. bei der Erst-Untersuchung der Kontrollgruppe [cm]	204	203	206	204,3	196	192	203	197
Größenzunahme / Zunahme des Knochenalters [cm/KA _J]	2,51	2,87	3,0	2,79	7,2	1,04	3,8	4,01
Größenzunahme [cm/Jahr]	5,55	4,86	5,9	5,44	3,92	1,08	4,68	3,22
Größe bei Behandlungsbeginn bzw. bei der Erst-Untersuchung der Kontrollgruppe [cm]	190	183,5	186	186,5	158	188,2	188,5	178,23
Zunahme des Knochenalters [KA _J / CA _J]	2,21	1,69	1,97	1,96	0,54	1,03	1,23	0,94
Knochenalter bei Behandlungsbeginn bzw. bei der Erst-Untersuchung der Kontrollgruppe [Jahre]	14	14	13,5	13,83	11	16	14	13,67
TESTOVIRON® - Dosis [g] (PROVIRON® - Dosis [g])	7,0	11,75	6,25 (7,82)	8,34				
Behandlungszeit bzw. Untersuchungszeitraum bei der Kontrollgruppe [Jahre]	1,58	1,62	1,27	1,49	0,92	2,42	1,62	1,65
Alter bei der Erst-Untersuchung [Jahre]	15,42	13,5	12,58	14,17	9,58	15,42	13,58	12,86
	1. B.R.	2. K.S.	3. K.R.	X	1. K.U.	2. M.J.	3. W.R.	X

Tab. 4:

Übersicht über die Größe von wichtigen Parametern bei 3 mit TESTOVIRON® (bzw. PROVIRON®) behandelten Knaben und einer unbehandelten Kontrollgruppe von 3 Knaben mit Angabe von X.

7. Literatur

- DER ARZNEIMITTELBRIEF Medikamentöse Behandlung von Wachstumsstörungen 6, 4, 19 (1972)
- BAYLEY, N. and
S. PINNEAU Tables for predicting adult height from skeletal age ...
J. Pediatr. 40, 432 (1952)
- BAYLEY, N.
GORDAN, G. S.,
BAYER, L. M.,
GOLDBERG, M. B.,
STORMENT, A. Attempt to suppress excessive growth in girls by estrogen treatment: Statistical evaluation.
J. Clin. Endocrinol. 22, 1127 (1962)
- BIERICH, J. R. Antwort zur Frage 35
in: Münch. med. Wschr. 114, 933 (1972), a
- BIERICH, J. R. Wachstumsstörungen im Kindesalter. Fortschritte der Medizin 27, 959 (1972), b
- BIERICH, J. R. Zur Östrogenbehandlung des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen. Mschr. Kinderheilk. 123, 327 (1975)
- CRAWFORD, J. D.
In GELLIS, S. S.,
KAGAN, B. M. Current Pediatric Therapy
S. 306, Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1973
- DEUTSCHES ÄRZTEBLATT Ovulationshemmer für junge Mädchen? Köln, 40, 2907 (1970)

- DÖRING, G. K. Die ärztliche Verordnung der
Ovulationshemmer.
Zschr. f. Allgemeinmed. (Der Land-
arzt) 45, 11, 528 (1969)
- FRASIER, S. D. and Effect of Estrogens on Mature Height
SMITH, F. G. in Tall girls.
J. Clin. Endocr. 28, 416 (1968)
- FREED, S. C. Suppression of growth in excessively
tall girls.
J. amer. med. Ass. 166, 1322 (1958)
- GERSHBERG, H. Hypertriglyceridemia during treatment
HULSE, M. with estrogen and oral contraceptives
- on alteration in hepatic function.
Obstet. Gynecol. 31, 186 - 189, (1968)
- GOLDZIEHER, M. A. Treatment of excessive growth in the
adolescent female.
J. Clin. Endocrinol. 16, 249 (1956)
- GREENBLATT, R. B. Estrogen therapy in inhibition of
Mc DONOUGH, P. G. growth.
MAHESH, V. B. J. Clin. Endocrinol. 26, 1185 (1966)
- GREULICH, W. W. and Radiographic atlas of skeletal
PYLE, S. I. development of the hand and wrist,
ed. 2, Stanford, 1959,
Stanford University Press.

- HALL, K. Human Somatomedin Determination,
Occurrence, biological activity and
purification.

From the Department of Endocrinology and Metabolism, Karolinska
sjukhuset, Stockholm, and the
Research Department of the Kabi
Group, Stockholm, Sweden.
Thesis no. 14
Stockholm 1972
- HALLER, J. Ovulationshemmung durch Hormone

Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971
- HELLINGA, G. Suppression of excessive growth in
girls.

J. Endocr. 27, 1 (1967)

zitiert nach:
VAN KEEF, P. A.
Kleine Mädchen werden (zu) groß
Organorama 6, 1, 4 (1969)
- HOLMAN, G. H. Östrogene für zu groß geratene Mädchen

Medical Tribune, 10. Mai 1968
Bericht vom Frühjahrestreffen der
American Academy of Pediatrics
- HUMKE, W. Adoleszenz und Kontrazeption

DEUTSCH. ÄRZTEBL., 70, 24, 1604
(1970)

- TANNER, J. M. Wachstum und Reifung des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962
- TANNER, J. M. Growth and Endocrinology of the
Adolescent.
In: Endocrine and Genetic Diseases
of Childhood.
London: HARDNER L. L. Ltd.
Saunders. 1969
- TAUSK, M. Pharmakologie der Hormone
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970
(zitiert: S. 80)
- TÖRÖK, J. Mschr. Kinderheilk. 113, 314 (1965)
zitiert nach:
VAN KEEP, P. A.
Kleine Mädchen werden (zu) groß
Organorama 6, 1, 4 (1969)
- UFER, J. Hormontherapie in der Frauenheil-
kunde.
Walter de Gruyter, Berlin-New York,
1972
- VESSEY, M. P. und
DOLL, R. Investigation of relation between
use of oral contraceptives and
thromboembolic disease: A further
report.
Br. Med. J. 2, 651 (1969)
- WEBER, B. in: Med. Welt Report 24, Heft 31/32
(1973).

- WERFF TEN BOSCH,
J. J. VAN DER The Tall Child and its treatment.
Acta Endocr. Suppl. 101, 48 (1965)
- WETTENHALL, H. N.,
CAHILL, C. and
ROCHE, A. F. Tall girls: A survey of 15 years of
management and treatment.
The Journal of Pediatrics
Vol. 86, No 4, 602 (1975)
- WHITELAW, M. J.,
FOSTER, T. N. Treatment of excessive height in girls.
A Long-term study.
J. Pediatr. 61, 566 (1962)
- WHITELAW, M. J. Experiences in treating excessive
height in girls cyclic oestradiol
valerate.
Acta Endocr. 54, 473 (1967)
- WHITELAW, M. J. Effects on Growth of Steroids in the
Prepubertal Child.
Acta Endocr. 61, Suppl. 138 : 98
(1969)
- WIEDEMANN, E.,
SCHWARTZ, E. Suppression of Growth Hormone-dependent
Human Serum Sulfation Factor by
Estrogen.
J. Clin. Endocr. 34, 51 (1972)
- ZACHMANN, M.,
FERRANDEZ, A.,
MÜRSET, G. and
PRADER, A. Estrogen treatment of excessively
tall girls
Helv. paediat. Acta. 30, 11 (1975)
- ZACHMANN, M.,
FERRANDEZ, A.,
MÜRSET, G.,
GNEHM, H. E. and
PRADER, A. Testosterone treatment of excessively
tall boys
The Journal of Pediatrics,
Vol. 88, No 1, 116 (1976)

Herrn Prof. Dr. A. WINDORFER, Direktor der
Kinderklinik mit Poliklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg, danke ich für die groß-
zügige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes,

Herrn Priv. Doz. Dr. H. U. TIETZE für die
Überlassung des Themas und seine freundliche
Unterstützung.

Lebenslauf

- 22.4.1942 : geboren in Reuth/ Erbdorf als vierter Sohn
des Bundesbahnbeamten Herbert Schwarz und als
zweiter seiner zweiten Ehefrau Elisabeth,
geb. Grundler
- ab Sept. 1948: Volksschule Premenreuth
- ab Sept. 1952: Oberrealschule Weiden (Oberpf.)
- Juli 1961 : Abitur an der Oberrealschule Weiden
- ab WS 1961/62: Medizinstudium an der Universität Erlangen-
Nürnberg
- Mai 1964 : Physikum
- ab SS 1965 : Biologiestudium an der Universität Erlangen-
Nürnberg
- ab WS 1966/67: Biologiestudium an der Universität Gießen
- 14.6.1969 : Heirat mit Dr. Britta Mattern
- Nov. 1969 : Diplom (Biologie)
- ab Nov. 1969 : 1. Doktorarbeit bei Herrn Prof.Dr.R. Kickuth
(Abteilung für Ökochemie an der Universität
Göttingen)
- ab WS 1971/72: Zahnmedizinstudium an der Universität
Göttingen
- 18.11.1971 : Geburt unserer Tochter Mareike
- Mai 1973 : Promotion
- ab SS 1973 : Zahnmedizinstudium an der Universität
Erlangen-Nürnberg
- 1974 : Beginn der 2. Doktorarbeit bei Herrn
Priv.-Doz.Dr.H.U. Tietze (Kinderklinik mit
Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg)
- Juli 1975 : Staatsexamen (Zahnmedizin) und Bestallung
als Zahnarzt
- Okt. 1975 : Beginn der zahnärztlichen Assistenzzeit
in der Fachzahnärztlichen Praxis für Kiefer-
orthopädie meiner Frau in Schwabach

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990